



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95485** (13) **C2**
(51) **МПК** (2011.01)
C07K 5/06 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПЕПТИДОМІМЕТИКИ SMAC, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ЯКІ ІНГІБІТОРИ ІАР (ІНГІБІТОР БІЛКІВ АПОПТОЗУ)

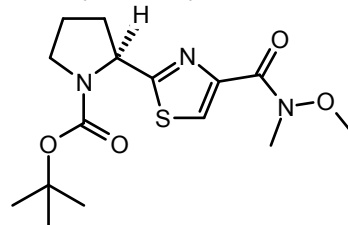
1

2

(21) а200900768
(22) 31.07.2007
(24) 10.08.2011
(86) PCT/US2007/074790, 31.07.2007
(31) 60/835,000
(32) 02.08.2006
(33) US
(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.
(72) ЧАРЕСТ МАРК Г., US, ЧЕН КРИСТІН ХІУ-ТУНГ, US, ЧЕН ЖУОЛІАНГ, CN/US, ДАІ МІАО, CN/US, ХІ ФЕНГ, CN/US, ЛЕІ ХУАНГШУ, CA/US, ФАМ ЛІ ЛУУ, US, ШАРМА СУШІЛ КУМАР, US, СТРАУБ КРИСТОФЕР ШОН, US, ВАНГ РАН-МІНГ ДЕВІД, US, ЯНГ ФЕН, CN/US, ЗЕЙВІЛ ЛІ, US
(73) НОВАРТИС АГ, CH
(56) WO2005097791 A 20.10.2005
US2005197403 A1 08.09.2005
LI, LIN ET AL: "A Small Molecule Smac Mimic Potentiates TRAIL- and TNF.alpha.-Mediated Cell Death" SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES), 305, 1471-1474 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036-8075, 2004, XP002459587
WO2005069888 A 04.08.2005
(57) 1. Сполука, яка являє собою (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід або його фармацевтично прийнятної солі та фармацевтичний носій.
3. Застосування терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для лікування ссавця, що страждає від проліферативного захворювання.

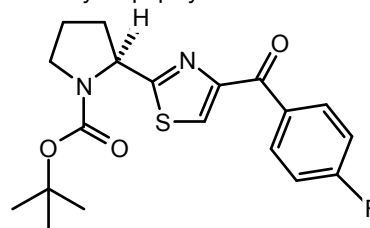
4. Застосування ефективної кількості сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для модулювання клітинної проліферації.
5. Застосування ефективної кількості сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для інгібування клітинної проліферації.
6. Застосування за п. 5, у якому клітинна проліферація, яку інгібують, являє собою проліферацію ракової клітини.

7. Сполука формули 5



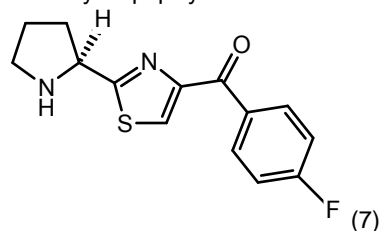
(5).

8. Сполука формули 6



(6).

9. Сполука формули 7



(7).

(13) **C2**

(11) **95485**

(19) **UA**

Даний винахід у цілому відноситься до нових сполук, які інгібують зв'язування білка Smac з інгібітором білків апоптозу (IAP). Точніше, даний винахід відноситься до нових сполук, нових композицій, способів їх застосування й способів їх одержання, коли такі сполуки звичайно можна фармакологічно застосовувати у якості компонентів засобів, механізми дії яких засновані на інгібуванні взаємодії Smac/IAP, і більш краще – можна застосовувати в засобах, призначених для лікування проліферативних захворювань, включаючи рак.

Запрограмована загибель клітин відіграє критично важливу роль у регуляції кількості клітин і усуненні підданих стресовому впливу й ушкоджених клітин з нормальних тканин. У дійсності, безліч механізмів передачі апоптозного сигналу, характерних для більшості типів клітин, створює основний бар'єр для розвитку й прогресування раку людини. Найчастіше використовується променева й хіміотерапія засновані на активації шляхів апоптозу для знищення ракових клітин, пухлинні клітини, які здатні ухилитися від запрограмованої загибелі, часто стають стійкими до лікування.

Мережі передачі апоптозного сигналу розділяються на внутрішні, опосередковувані взаємодіями рецептор загибелі-ліганд, і зовнішні, опосередковувані стресом клітин і мітохондріями з порушеною проникністю мембрани. Обидва шляхи в остаточному підсумку зводяться до взаємодії з індивідуальними каспазами. Після активації каспа-

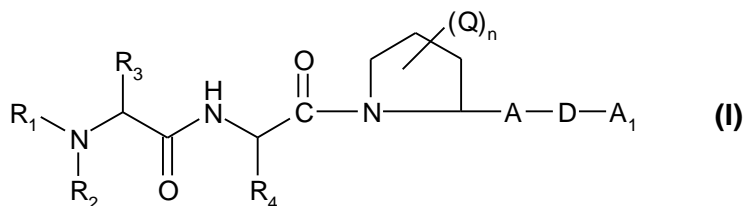
зи розщеплюють цілий ряд пов'язаних із загибеллю клітин субстратів, що здійснюють руйнування клітин.

У пухлинних клітин існує ряд стратегій для усунення апоптозу. Один нещодавно запропонований молекулярний механізм включає надекспресування представників групи IAP. IAP перешкоджає апоптозу шляхом прямої взаємодії з каспазами і їх нейтралізації. Прототипи IAP, XIAP і cIAP містять три функціональних домени, що починаються, як BIR 1, 2 і 3. Домен BIR3 безпосередньо взаємодіє з каспазою 9 і пригнічує її здатність зв'язуватися з її природним субстратом, прокаспазою 3, і руйнувати її.

Повідомляти, що апоптозний мітохондріальний білок Smac (також відомий, як DIABLO) здатний нейтралізовувати XIAP і/або cIAP шляхом зв'язування з кишенею (сайтом зв'язування Smac), що зв'язує білок, на поверхні BIR3 і тим самим усуває взаємодію між XIAP і/або cIAP і каспазою 9. Даний винахід відноситься до терапевтичних молекул, які зв'язуються з кишенею зв'язування Smac і тим самим стимулюють апоптоз клітин, що швидко діляться. Такі терапевтичні молекули можна застосовувати для лікування проліферативних захворювань, включаючи рак.

Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I):



або їх фармацевтично прийнятним солям, де

R₁ позначає H, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл або C₃-C₁₀-циклоалкіл, зазначений R₁ може бути незаміщеним або заміщеним;

R₂ позначає H, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл зазначений R₂ може бути незаміщеним або заміщеним;

R₃ позначає H, CF₃, C₂F₅, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, CH₂-Z, або

R₂ і R₃ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, зазначений алкіл, алкеніл, алкініл або кільце het може бути незаміщеним або заміщеним;

Z позначає H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F або CH₂OH;

R₄ позначає C₀-C₁₀-алкіл, C₀-C₁₀-алкеніл, C₀-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, де C₀-C₁₀-алкільна або циклоалкільна група є незаміщеною або заміщеною;

A позначає het, що може бути заміщеним або незаміщеним;

D позначає C₁-C₇-алкілен або C₂-C₉-алкенілен, C(O), O, NR₇, S(O)r, C(O)-C₁-C₁₀-алкіл, O-C₁-C₁₀-алкіл, S(O)-C₁-C₁₀-алкіл, C(O)C₀-C₁₀-арилалкіл,

OC₀-C₁₀-арилалкіл або S(O)r-C₀-C₁₀-арилалкіл, де алкільні й арильні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними;

г дорівнює 0, 1 або 2;

A₁ позначає заміщений або незаміщений арил або незаміщеними або заміщеним het, де замісниками в арила й het є галоген, алкіл, нижч. алкоксигрупа, NR₅R₆, CN, NO₂ або SR₅;

кожний Q незалежно позначає H, C₁-C₁₀-алкіл, C₁-C₁₀-алкоксигрупу, арил-C₁-C₁₀-алкоксигрупу, OH, O-C₁-C₁₀-алкіл, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-циклоалкіл, арил, арил-C₁-C₁₀-алкіл, O-(CH₂)₀₋₆-арил, (CH₂)₁₋₆-het, het, O-(CH₂)₁₋₆-het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) або NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), де алкіл, циклоалкіл і арил є незаміщеними або заміщеними;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3, 4, 5, 6 або 7;

het позначає 5- - 7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає N, O і S, або 8- - 12-членну конденсовану кільцеву систему, що включає одне 5- - 7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає N, O і

S, зазначений het є незаміщеним або заміщеним;

R_{11} і R_{12} незалежно позначають H, C_1 - C_{10} -алкіл, $(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 -циклоалкіл, $(CH_2)_{0-6}$ -(CH) $_{0-1}$ (арил) $_{1-2}$, C(O)- C_1 - C_{10} -алкіл, -C(O)-(CH $_2$) $_{1-6}$ - C_3 - C_7 -циклоалкіл, C(O)-O-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил, -C(O)-(CH $_2$) $_{0-6}$ -O-флуореніл, C(O)-NH-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил, C(O)-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил, C(O)-(CH $_2$) $_{1-6}$ -het, -C(S)- C_1 - C_{10} -алкіл, -C(S)-(CH $_2$) $_{1-6}$ - C_3 - C_7 -циклоалкіл, -C(S)-O-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил, -C(S)-(CH $_2$) $_{0-6}$ -O-флуореніл, C(S)-NH-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил, -C(S)-(CH $_2$) $_{0-6}$ -арил або C(S)-(CH $_2$) $_{1-6}$ -het, C(O) R_{11} , C(O)NR $_{11}$ R $_{12}$, C(O)OR $_{11}$, S(O)NR $_{11}$, S(O)mNR $_{11}$ R $_{12}$, m = 1 або 2, C(S)R $_{11}$, C(S)NR $_{11}$ R $_{12}$, C(S)OR $_{11}$, де алкіл, циклоалкіл і арил є незаміщеними або заміщеними; або R_{11} і R_{12} є замісниками, які полегшують перенос молекули через клітинну мембрану, або

R_{11} і R_{12} разом з атомом азоту утворюють het, де

алкільні замісники в R_{11} і R_{12} можуть бути незаміщеними або містити один або більшу кількість замісників, обраних із групи, що включає C_1 - C_{10} -алкіл, галоген, OH, O- C_1 - C_6 -алкіл, -S- C_1 - C_6 -алкіл, CF $_3$ і NR $_{11}$ R $_{12}$;

заміщені циклоалкільні замісники в R_{11} і R_{12} містять один або більшу кількість замісників, обраних із групи, що включає C_2 - C_{10} -алкен, C_1 - C_6 -алкіл, галоген, OH, O- C_1 - C_6 -алкіл, S- C_1 - C_6 -алкіл, CF $_3$ і NR $_{11}$ R $_{12}$, і

заміщений het або заміщений арил в R_{11} і R_{12} містять один або більшу кількість замісників, обраних із групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, нітрогрупу, CNO-C(O)- C_1 - C_4 -алкіл і C(O)-O- C_1 - C_4 -алкіл;;

R_5 , R_6 і R_7 незалежно позначають водень, нижч. алкіл, арил, арил-нижч. алкіл, циклоалкіл або циклоалкіл-нижч. алкіл, C(O) R_5 ; S(O) R_5 , C(O)OR $_5$, C(O)N R_5 R $_6$, і

замісники в груп R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, і A і A $_1$ незалежно являють собою галоген, гідроксигрупу, нижч. алкіл, нижч. алкеніл, нижч. алкініл, нижч. алканол, нижч. алкоксигрупу, арил, арил-нижч. алкіл, аміногрупу, аміно-нижч. алкіл, ди-нижч. алкіламіногрупу, нижч. алканол, аміно-нижч. алкоксигрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, ціано-нижч. алкіл, карбоксигрупу, нижч. карбалкоксигрупу, нижч. алканол, арилол, нижч. арилалканол, карбамоіл, N-моно- або N,N-ди-нижч. алкілкарбамоіл, складноєфірну групу нижч. алкілкарбамоїлової кислоти, амідінову групу, гуанідінову групу, уреїдну групу, меркаптогрупу, сульфогрупу, нижч. алкілтіогрупу, сульфоаміногрупу, сульфонамідну групу, бензосульфоамідну групу, сульфонатну групу, сульфат-ніл-нижч. алкіл, арилсульфоамідну групу, галогензаміщену арилсульфонатну групу, нижч. алкілсульфініл, арилсульфініл; арил-нижч. алкілсульфініл, нижч. алкіларилсульфініл, нижч. алкілсульфоніл, арилсульфоніл, арил-нижч. алкілсульфоніл, нижч. арилалкіл-нижч. алкіларилсульфоніл, галоген-нижч. алкілмеркаптогрупу, галоген-нижч. алкілсульфоніл, фосфонову групу (-P(=O)(OH) $_2$), гідрокси-нижч. алкоксифосфорильну групу або ди-нижч. алкоксифосфорильну групу, (R $_9$)NC(O)-NR $_{10}$ R $_{13}$, складноєфірну групу нижч. алкілкарбамоїлової кислоти або карбаматні групи або -NR $_8$ R $_{14}$,

де

R_8 і R_{14} можуть бути однаковими або різними й

незалежно позначають H або нижч. алкіл, або

R_8 і R_{14} разом з атомом N утворюють 3- – 8-членне гетероциклічне кільце, що містить атом азоту в якості кільцевого гетероатома, і необов'язково може містити 1 або 2 додаткових кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає азот, кисень і сірку, зазначене гетероциклічне кільце може бути незаміщеним або містити у якості замісників нижч. алкіл, галоген, нижч. алкеніл, нижч. алкініл, гідроксигрупу, нижч. алкоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, нижч. алкіл, аміногрупу, ди-нижч. алкіламіногрупу, ціаногрупу, карбоксигрупу, нижч. карбалкоксигрупу, форміл, нижч. алканол, оксогрупу, карбамоіл, N-нижч. або N,N-ди-нижч. алкілкарбамоіл, меркаптогрупу або нижч. алкілтіогрупу; і

R_9 , R_{10} і R_{13} незалежно позначають водень, нижч. алкіл, галогензаміщений нижч. алкіл, арил, арил-нижч. алкіл, галогензаміщений арил, галогензаміщений арил-нижч. алкіл.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають терапевтично ефективні кількості сполук формули (I), визначених вище у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятних солей і їхнім фармацевтичним носієм. В іншому варіанті здійснення Даний винахід відноситься до способу лікування ссавця, краще - людини, що страждає від проліферативного захворювання, краще - залежного від зв'язування білка smac з IAP, такого як рак, спосіб включає введення зазначеному ссавцеві, що потребує лікування, антипроліферативно ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід також відноситься до одержання сполук формули (I), призначених для застосування для лікування зазначених захворювань.

Докладний опис винаходу

При використанні у даному винаході термін "арил" визначається, як ароматичний радикал, що містить 6-14 кільцевих атомів вуглецю й не містить кільцевих гетероатомів. Арильна група може бути моноциклічною або конденсованою біциклічною або трициклічною. Вона може бути незаміщеною або містити один або більшу кількість, краще - 1 або 2 замісники, де замісники є такими, як описано у даному винаході. Як визначено у даному винаході, арильний фрагмент може бути повністю ароматичним незалежно від того, чи є він моноциклічним або біциклічним. Однак, якщо він містить більше одного кільця, визначеного у даному винаході, то термін "арил" включає фрагменти, у яких щонайменше одне кільце є повністю ароматичним, а інше кільце (кільця) може бути частково ненасиченим або насиченим або повністю ароматичним. Кращим "арилом" є феніл, нафтил або інданіл. Найкращим "арилом" є феніл.

"Het" при використанні у даному винаході означає гетероарильні й гетероциклічні сполуки, що містять щонайменше один кільцевий гетероатом S, O або N. Більш краще, якщо "het" означає 5- – 7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, обраних із групи, що включає N, O і S, або 8- – 12-членну конденсовану кільцеву систему, включаючи щонайменше одне 5- – 7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2 або 3 гете-

роатомів, обраних із групи, що включає N, O і S. Приклади *het* при використанні у даному винаході включають незаміщений і заміщений піролідил, тетрагідрофурил, тетрагідротіофурил, піперидил, піперазил, пуриніл, тетрагідропіраніл, морфоліно, 1,3-діазапаніл, 1,4-діазапаніл, 1,4-оксазепаніл, 1,4-оксатіапаніл, фурил, тіеніл, пірил, піроліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, піролідил, піролідиніл, тіазоліл, оксазоліл, піридил, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, ізоксазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, піридопіразиніл, піролопіридил, фуоропіридил, індоліл, бензофурил, бензотіофурил, бензоіндоліл, бензотіеніл, піразоліл, піперидил, піперазиніл, індолініл, морфолініл, бензоксазоліл, піролохіноліл і т.п. Гетероарили входять в об'єм визначення *het*. Прикладами гетероарилів є піридил, піримідиніл, хіноліл, тіазоліл і бензотіазоліл. Найбільш кращими *het* є піридил, піримідиніл і тіазоліл. *het* може бути незаміщеним або заміщеним так, як описано у даному винаході. Краще, якщо він є незаміщеним або, якщо він є заміщеним, то заміщений по атому вуглецю галогеном, краще - фтором або хлором, гідроксигрупою, C₁-C₄-алкілом, таким як метил або етил, C₁-C₄-алкоксигрупою, краще - метоксигрупою або етоксигрупою, нітрогрупою, -O-C(O)-C₁-C₄-алкілом або -C(O)-O-C₁-C₄-алкілом, карбамоїлом, N-моно- або N,N-ди-нижч. алкілкарбамоїлом, складноєфірною групою нижч. алкілкарбамоїлової кислоти, амідиновою групою, гуанідиновою групою, уреїдною групою, меркаптогрупою, сульфогрупою, нижч. алкілтіогрупою, сульфоаміногрупою, сульфонамідною групою, сульфонатною групою, сульфанілом, SCN або нітрогрупою або по атому азоту C₁-C₄-алкілом, краще - метилом або етилом, -O-C(O)-C₁-C₄-алкілом або -C(O)-O-C₁-C₄-алкілом, такими як карбметоксигрупа або карбетоксигрупа.

Якщо два замісники разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють *het*, варто розуміти, що утворене гетероциклічне кільце являє собою кільце, що містить азот, таке як азиридін, азетидін, азол, піперидин, піперазин, морфолін, пірол, піразол, тіазол, оксазол, піридин, піримідин, ізоксазол і т.п., де такий *het* може бути незаміщеним або заміщеним, як визначено вище у даному винаході.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод, краще - фтор або хлор.

Якщо не зазначено інше, то "алкіл", окремо або в комбінації, включає алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил і розгалужений пентил, н-гексил і розгалужений гексил і т.п.

"Циклоалкільна" група означає C₃-C₁₀-циклоалкіл, що містить 3-10 кільцевих атомів вуглецю й може являти собою, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, циклоніл і т.п. Циклоалкільна група може бути моноциклічною або конденсованою біциклічною. Краще, якщо вона є моноциклічною. Крім того, кращою циклоалкільною групою є циклопентил або циклогексил. Найбільш краще, якщо циклоалкіл позначає циклогексил. Циклоалкільна група може бути повністю насиченою або частково ненасиченою, хоча краще, якщо вона є повністю насиченою. Як визначе-

но у даному винаході, вона виключає арильні групи. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними кожним із замісників, визначених нижче, краще - галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₆-алкілом, таким як метил.

Замісники, які полегшують перенос молекули через клітинну мембрану, відомі фахівцям у медичній хімії [див., наприклад, публікації Gangewar S. et al., *Drug Discov Today*, Vol. 2, pp. 148-155 (1997); і Bundgaard H. and Moss J., *Pharma Res*, Vol. 7, p. 885 (1990)]. Звичайно такі замісники є ліпофільними замісниками. Такі ліпофільні замісники включають C₆-C₃₀-алкіл, що є насиченим, мононенасиченим, поліненасиченим, включаючи поліен із включеною метиленовою групою, феніл, феніл, що містить у якості замісників одну або дві C₁-C₈ алкільні групи, C₅-C₉ циклоалкіл, C₅-C₉ циклоалкіл, що містить у якості замісників одну або дві C₁-C₈ алкільні групи, -X₁-феніл, -X₁-феніл, що містить у якості замісників фенільного кільця одну або дві C₁-C₈ алкільні групи, X₁-C₅-C₉ циклоалкіл або X₁-C₅-C₉ циклоалкіл, що містить у якості замісників одну або дві C₁-C₈ алкільні групи; де X₁ позначає C₁-C₂₄-алкіл, що є насиченим, мононенасиченим або поліненасиченим і має лінійний або розгалужений ланцюг.

Незаміщений означає, що єдиним замісником є водень.

За винятком випадків, описаних у даному винаході, будь-який визначений вище арил, *het*, алкіл, алкеніл, алкініл або циклоалкіл, може бути незаміщеним або незалежно містити до 4, краще - 1, 2 або 3 замісники, обрані із групи, що включає: галоген, такий як Cl або Br; гідроксигрупу; нижч. алкіл, такий як C₁-C₃ алкіл; нижч. алкіл, що може бути заміщений кожним із замісників, визначених у даному винаході; нижч. алкеніл; нижч. алкініл; нижч. алканоліл; нижч. алкоксигрупу, таку як метоксигрупу; арил, такий як феніл або нафтил; заміщений арил, такий як фторфеніл або метоксифеніл; арил-нижч. алкіл, такий як бензил, моно- або діаміно-нижч. алкіл, такий як диметиламіногрупа; нижч. алканоліламіногрупу, ацетиламіногрупу; аміно-нижч. алкоксигрупу, таку як етоксаміногрупу; нітрогрупу; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; карбоксигрупу; нижч. карбалкоксигрупу, таку як метоксикарбоніл; н-пропоксикарбоніл або ізопропоксикарбоніл; нижч. арилоїл, такий як бензоїл; карбамоїл; N-моно- або N,N-ди-нижч. алкілкарбамоїл; складноєфірну групу нижч. алкілкарбамоїлової кислоти; амідинову групу; гуанідинову групу; уреїдну групу; меркаптогрупу; сульфогрупу; нижч. алкілтіогрупу; сульфоаміногрупу; сульфонамідну групу; бензосульфонамідну групу; сульфонатну групу; сульфаніл-нижч. алкіл, такий як метилсульфаніл; сульфоаміногрупу; арилсульфонамідну групу; галогензаміщену або незаміщену арилсульфонатну групу, таку як хлорфенілсульфонат; нижч. алкілсульфініл; арилсульфініл; арил-нижч. алкілсульфініл; нижч. алкіларилсульфініл; нижч. алкансульфініл; арилсульфоніл; арил-нижч. алкілсульфоніл; нижч. арилалкіл; нижч. алкіларилсульфоніл; галоген-нижч. алкілмеркаптогрупу; галоген-нижч. алкілсульфоніл; такий як трифторметаналкоксифосфорил; сечовину й заміщену сечовину формули (R₉) NC(O)N(R₁₀), (R₁₃), де R₉, R₁₀ і R₁₃ є

такими, як визначено у даному винаході, такими як сечовина або 3-трифторметилфенілсечовина; ефір алкілкарбамінової кислоти або карбамати, такі як етил-N-феніл-карбамат; або $-NR_8R_{14}$, де R_8 і R_{14} можуть бути однаковими або різними й незалежно позначають H; нижч. алкіл, наприклад, метил, етил або пропіл; або R_8 і R_{14} , разом з атомом N утворюють 3- до 8-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий гетероциклічний атом азоту й необов'язково 1 або 2 додаткових кільцевих гетероатомів, обраних із групи, що включає азот, кисень і сірку (наприклад, піперазиніл, піразиніл, нижч. алкілпіперазиніл, піридил, індоліл, тіофеніл, тіазоліл, бензотіофеніл, піролідиніл, піперидиніл або імідазолініл), де гетероциклічне кільце може бути заміщено кожним із замісників, визначених вище у даному винаході.

Краще, якщо зазначені вище алкільні, циклоалкільні й арилні групи незалежно є незаміщеними або містять у якості замісників нижч. алкіл, арил, арил-нижч. алкіл, карбоксигрупу, нижч. карбалкоксигрупу й краще - галоген, $-OH$, $-SH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-CN$, SCN або нітрогрупу.

Як визначено у даному винаході, термін "нижч. алкіл" при використанні окремо або в комбінації означає алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю. Алкільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг і є такою, як визначено вище у даному винаході.

Термін "нижч. алкеніл" означає алкенільну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкенільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Як визначено у даному винаході, вона може бути незаміщеною або заміщеною замісниками, описаними у даному винаході. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть перебувати між будь-якими двома атомами вуглецю алкенільною групи. Краще, якщо вона містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки й більш краще - один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1,3-бутадієніл і т.п. Кращою алкенільною групою є етиніл.

Термін "нижч. алкініл" при використанні у даному винаході означає алкінільну групу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Алкінільна група являє собою гідрокарбильну групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок може перебувати між будь-якими двома атомами вуглецю алкінільної групи. Краще, якщо алкінільна група містить 1 або 2 вуглець-вуглецеві потрійні зв'язки й більш краще - один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільна група може мати лінійний або розгалужений ланцюг. Приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл і т.п. Кращою алкінільною групою є етиніл.

При використанні у даному винаході термін "арилалкіл" означає арильну групу, приєднану до основного ланцюга за допомогою місткової алкіленової групи. Приклади включають бензил, фенетил, нафтилметил і т.п. Кращим арилалкілом є бензил. Аналогічним чином, ціаноалкільна група

означає ціаногрупу, приєднану до основного ланцюга за допомогою місткової алкіленової групи.

З іншого боку, термін "алкіларил" означає алкільну групу, приєднану до основного ланцюга за допомогою місткової феніленової групи. Приклади включають метилфеніл, етилфеніл і т.п.

При використанні у даному винаході термін "нижч. алканойл" означає нижч. алкільний ланцюг, у якому один з атомів вуглецю замінений групою $C=O$. Група $C=O$ може перебувати на одному з кінців замісника або в середині фрагмента. Приклади включають форміл, ацетил, 2-пропанойл, 1-пропанойл і т.п.

Термін "алкоксигрупа" означає алкільну групу, визначену у даному винаході, пов'язану з головним ланцюгом за допомогою атома кисню. Приклади включають метоксигрупу, етоксигрупу й т.п.

Термін "нижч. тіоалкіл" означає алкільну групу, визначену у даному винаході, пов'язану з головним ланцюгом за допомогою атома сірки. Приклади включають тіометил (або меркаптометил), тіоетил (меркаптоетил) і т.п.

Термін "нижч. карбалкоксигрупа" або його синонім означає алкоксикарбонільну групу, пов'язану з головним ланцюгом за допомогою групи алкіл($C(O)$). Приклади включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

Варто розуміти, що позначення $C(O)$ означає групу $-C=O$, незалежно від того, чи входить вона в кетон, альдегід або кислоту, або похідне кислоти. Аналогічним чином, $S(O)$ означає групу $-S=O$.

При використанні у даному винаході індекс g в $S(O)g$ означає кількість атомів кисню, пов'язаних з атомом сірки. Якщо $g = 2$, то $S(O)g$ означає SO_2 ; якщо $g = 1$, то $S(O)g$ означає SO ; і якщо $g = 0$, то $S(O)g$ означає S .

Термін " C_0 " при використанні у даному винаході у якості частини визначення алкілу, наприклад, C_0-C_{10} , означає 0 атомів вуглецю. Таким чином, " C_0-C_{10} -арил алкіл" означає, що арильна група зв'язана безпосередньо з основним ланцюгом (C_0) або що є C_1-C_{10} -алкіленова група, що утворює місток між основним ланцюгом і арильною групою.

Термін " $(CH_2)_{0-6}$ " у якості частини визначення більшої групи, наприклад, $(CH_2)_{0-6}C_3-C_7$ циклоалкіл, означає групу, яка відсутня ($CH_2)_0$, або групу, що містить 1-6 атомів вуглецю $(CH_2)_{1-6}$.

Термін " $(CH_2)_{0-6}(CH)_{0-1}$, (арил) $_{1-2}$ " у визначенні R_{11} і R_{12} означає одну з наступних груп: $(CH_2)_{1-6}$ -арил, арил, $-CH(арил)_2$ або $(CH_2)_{1-6}(CH)$ (арил) $_2$.

При використанні у даному винаході змінна " n " означає кількість замісників піролідинільного (тетрагідропіролідного) кільця. Термін " n " визначається, як 0-7 і визначає кількість замісників Q піролідинільного (тетрагідропіролідного) кільця. Q може перебувати тільки в положеннях 2, 3, 4 або 5 піролідинільного кільця, тобто в зазначених атомів вуглецю піролідинільного кільця. За винятком атому вуглецю номер 2, у якого може бути тільки один замісник, кожний з інших атомів вуглецю є насиченим і кожний з них може містити 2 замісники. Якщо n дорівнює 7, то кожний з атомів вуглецю пов'язаний з Q, визначеним у даному винаході. Всі Q можуть бути однаковими або різними. Однак, якщо n дорівнює 6, то один з 7 можливих замісників являє

собою Н і інші 5 являють собою Q, які можуть бути однаковими або різними. Крім того, якщо n дорівнює 5, то 2 з можливих замісників являють собою Н і інші 5 незалежно являють собою Q, визначені у даному винаході. Якщо n дорівнює 4, то 3 з 7 можливих замісників являють собою Н і інші незалежно являють собою Q, визначені у даному винаході. Якщо n дорівнює 3, то 4 з 7 можливих замісників являють собою Н і інші 3 являють собою Q визначені у даному винаході. Якщо n дорівнює 2, то 2 з 7 можливих замісників являють собою Q і інші являють собою Н. Нарешті, якщо n дорівнює 0, то всі 7 замісників являють собою Н.

Варто розуміти, що всі замісники Q можуть бути однаковими або вони можуть бути різними.

Якщо сполуки, солі, фармацевтичні препарати зазначені в множині, це також означає одну сполуку, один фармацевтичний препарат, сіль і т.п.

Для фахівця у даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть перебувати у формі солі, краще - солі приєднання з кислотою або солі приєднання з основою. Якщо сполука перебуває у формі солі, то такі солі включені в об'єм даного винаходу. Хоча при хімічних операціях, таких як процедури очищення, можна використовувати будь-яку сіль, для фармацевтичних препаратів, запропонованих у даному винаході можна застосовувати тільки фармацевтично прийнятні солі.

Фармацевтично прийнятні солі включають, якщо це є придатним, фармацевтично прийнятні солі приєднання з основами й солі приєднання з кислотами, наприклад, солі металів, такі як солі лужних або лужноземельних металів, солі амонію й солі приєднання з органічними амінами, і солі приєднання з амінокислотами, і сульфонати й т.п. Солі приєднання з кислотами включають солі приєднання з неорганічними кислотами, такі як гідрохлорид, сульфат і фосфат; і солі приєднання з органічними кислотами, такі як алкілсульфонат, арилсульфонат, ацетат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат і лактат і т.п. Прикладами солей металів є солі лужних металів, такі як сіль літію, сіль натрію й сіль калію; солі лужноземельних металів, такі як сіль магнію й сіль кальцію, сіль алюмінію й сіль цинку й т.п. Прикладами солей амонію є солі амонію й солі тетраметиламонію й т.п. Прикладами солей приєднання з органічними амінами є солі з морфоліном і піперидином і т.п. Прикладами солей приєднання з амінокислотами є солі із гліцином, фенілаланіном, глутаміною кислотою й лізином і т.п. Сульфонати включають мезилат, тозилат і бензолсульфонат і т.п.

Внаслідок близького споріднення сполук у вільній формі й у формі їх солей, включаючи солі, які можна використовувати у якості проміжних продуктів, наприклад, при очищенні або ідентифікації сполук, таутомерів або сумішей таутомерів і їх солей, будь-яке зазначення на сполуки вище й нижче у даному винаході, особливо на сполуки формул (I)-(VII), варто розуміти також і як зазначення на відповідні таутомери цих сполук, краще - сполук формул (I)-(VII), суміші таутомерів цих сполук, краще - сполук формул (I)-(VII), або солі кож-

ного з них, якщо це є придатним або доцільним і якщо не зазначено інше.

Будь-який асиметричний атом вуглецю може перебувати в (R)-, (S)- або (R,S)-конфігурації, краще - в (R)- або (S)-конфігурації. Замісники кільцевих атомів, що беруть участь в ординарних зв'язках, або замісники по вуглецевих подвійних зв'язках можуть, якщо це можливо, перебувати в цис-(=Z-) або транс (=E-) конфігурації. Таким чином, сполуки можуть являти собою суміші ізомерів або, краще, чисті ізомери, краще - енантіомерно чисті диастереоізомери або чисті енантіомери.

В об'єм даного винаходу входять проліки сполук, запропонованих у даному винаході. Звичайно такі проліки є функціональними похідними сполуки, запропонованої у даному винаході, які *in vivo* легко перетворюються в сполуку, з якої вони звичайно утворені. Звичайні методи вибору й одержання придатних проліків описані, наприклад, у публікації Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier (1985).

Краща група R_1 являє собою Н або C_1 - C_4 -алкіл краще - метил. R_1 може бути незаміщеним або заміщеним і найбільш краще - незаміщеним. Найбільш кращими значеннями R_1 є Н, метил або етил, і більш краще - метил або етил і найбільш краще - метил.

R_2 краще позначає Н або C_1 - C_4 -алкіл, більш краще - метил. R_2 може бути незаміщеним або заміщеним. Найбільш краще, якщо він є незаміщеним. Краще, якщо R_2 позначає водень.

R_3 краще позначає Н або C_1 - C_4 -алкіл, більш краще - водень метил, або етил і найбільш краще - метил або етил, і найбільш краще - метил, що може бути незаміщеним або заміщеним. R_3 може бути незаміщеним або заміщеним як визначено у даному винаході. Краще, якщо він являє собою незаміщений метил.

R_4 краще позначає C_5 - C_7 -циклоалкіл і більш краще - циклопентил або циклогексил, ізопропіл, і найбільш краще - позначає циклогексил. Він може бути заміщеним або незаміщеним. Якщо він є заміщеним, то краще, якщо він заміщений нижч. алкілом краще - метилом. Однак краще, якщо R_4 є незаміщеним.

Піролідинільне кільце може містити до 6 незалежних замісників Q. Краще, якщо n дорівнює 0-3 і ще більш краще, якщо n дорівнює 0, 1 або 2 і ще більш краще, якщо n дорівнює 0 або 1 і найбільш краще, якщо n дорівнює 0. Якщо міститься Q, то краще, якщо Q позначає нижч. алкіл, алкоксил, алкілтіогрупу, аміногрупу, сульфоніламіногрупу, ациламіногрупу.

А краще позначає 5- або 6-членний het, і більш краще позначає 5- або 6-членний гетероарил, краще - 5 або 6-членне гетероарильне кільце, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, обраний із групи, що включає азот, кисень і сірку, і, що містить 1-4 кільцевих гетероатомів. Краще, якщо воно містить 1 або 2 кільцевих гетероатомів, і більш краще - містить щонайменше 1 кільцевий гетероатом N, інший кільцевий гетероатом, якщо він міститься, являє собою атом азоту, кисню або сірки, і більш краще, якщо він міститься, щоб він являв собою атом азоту або сірки, і найбільш краще, якщо він міститься, щоб він являв собою атом

сірки. Кращим значенням А є піридил, піримідиніл або тіазоліл. А може бути незаміщеним або заміщеним. Краще, якщо А є незаміщеним або заміщеним алкілом, аміногрупою або галогеном.

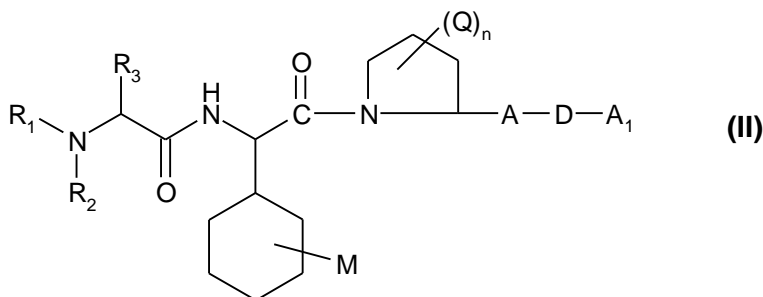
Д краще позначає О або C(O), NR₇ або S(O)_r і більш краще позначає О або C(O), CH₃N, HN або S і ще більш краще позначає О або C(O) або CH₃N, HN і найбільш краще - О або C(O).

А₁ краще позначає заміщений арил або незаміщений або заміщений 5- або 6-членний het і більш краще позначає заміщений арил або 5- або 6-членний незаміщений або заміщений гетероа-

рил. Найбільш краще, якщо А₁ позначає заміщений арил. Найбільш кращим значенням А₁ є заміщений феніл.

Краще, щоб А позначає арил, він є монозаміщеним, дизаміщеним або тризаміщеним одним із замісників, перерахованих вище у даному винаході. В одному варіанті здійснення А₁ заміщений галогеном, краще - фтором або хлором, і найбільш краще - фтором.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (I) описується формулою (II):



або являє собою її фармацевтично прийнятні солі,

у якій

R₁, R₂, R₃, Q, n, A, D і А₁ є такими, як описано вище у даному винаході; і

М позначає Н або замісник циклогексильної групи, визначений вище.

Краще, якщо М позначає Н, галоген; гідроксигрупу; нижч. алкіл; нижч. алкеніл; нижч. алкініл; форміл; нижч. алканоліл; арил, циклоалкіл, арил-нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупу; арил-нижч. алкіл, аміногрупу; аміногрупу, моно- або дизаміщену нижч. алкіламіногрупу; аміно-нижч. алкіл; нижч. алканоліл; аміно-нижч. алкоксигрупу; нітрогрупу; ціаногрупу; ціано-нижч. алкіл; карбоксигрупу; нижч. карбалкоксигрупу; нижч. алканоліл; арилоіл; нижч. арилалканоліл; карбамоіл; N-моно- або N,N-нижч. алкілкарбамоіл; складноєфірну групу нижч. алкілкарбаминової кислоти; -NR₁₅R₁₆, де R₁₅ і R₁₆ можуть бути однаковими або різними й незалежно позначають Н або нижч. алкіл; або R₁₅ і R₁₆ разом з атомом N утворюють 3- – 8-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-4 кільцевих атоми азоту, кисню або сірки. Кращим значенням М є водень. Кращі значення R₁, R₂, R₃, n, Q, A, D, А₁ і Y, описані вище у даному винаході, також можна застосовувати в цьому варіанті здійснення.

В іншому варіанті здійснення кращими є сполуки формули (II)

або їх фармацевтично прийнятні солі, у якій

R₁ позначає Н або C₁-C₄-алкіл, що може бути незаміщеним або заміщеним;

R₂ позначає Н або C₁-C₄-алкіл, що може бути незаміщеним або заміщеним;

R₃ позначає Н або C₁-C₄-алкіл, що може бути незаміщеним або заміщеним;

R₄ позначає циклогексил, ізопропіл, що може бути незаміщеним або заміщеним;

А позначає 5- або 6-членний азот-, кисень- або гетероарил, що містить сірку, який може бути незаміщеним або заміщеним;

Д позначає C(O), О, S(O)_r або NR₇;

А₁ позначає арил, що є заміщеним; і

n є таким, як визначено вище у даному винаході.

Кращі визначення різних змінних, зазначені вище у даному винаході, можна також застосовувати в цьому варіанті здійснення. Однак, кращими значеннями R₁ є Н або метил. Крім того, кращим значенням R₂ є водень або метил. Кращим значенням R₃ є водень, етил або метил.

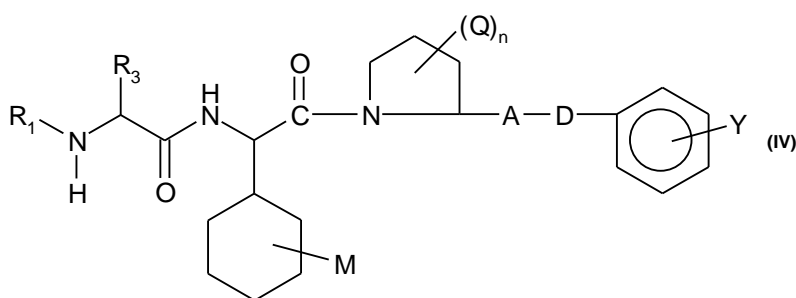
Краще, якщо n дорівнює 0, тобто всі інші замісники піролідинового кільця є атомами водню.

Кращим значенням А є 5- або 6-членне гетероарильне кільце, що містить не менше 1 кільцевого атому азоту. Краще, якщо воно містить 1 кільцевий атом азоту й 4-5 кільцевих атомів вуглецю або 2 кільцевих гетероатомів й 3-4 кільцевих атомів вуглецю, де 1 з кільцевих атомів є атомом азоту, і інший кільцевий гетероатом є атомом кисню, сірки або азоту. Приклади включають піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, або 4-піридил), піримідиніл, тіазоліл, оксазоліл і піроліл, наприклад, 2-піроліл.

В одному варіанті здійснення А₁ являє собою заміщений арил, краще - заміщений феніл, де замісники є такими, як визначено вище у даному винаході.

Кращими значеннями D є C(O), О, S, NR₇ і найбільш краще - C(O) або О.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (I) описується формулою (IV):



або являє собою її фармацевтично прийнятні солі,

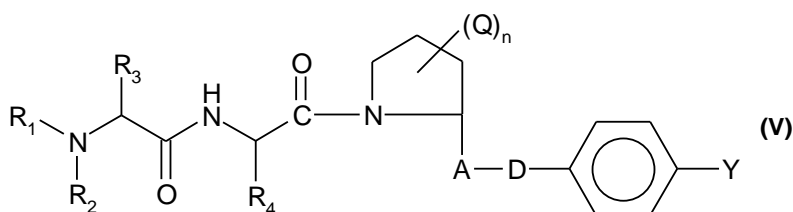
у якій

R_1 , R_3 , Q , n , A , D , M є такими, як визначено вище у даному винаході; і

Y позначає галоген, нижч. алкоксигрупу, NR_5R_6 , CN , NO_2 або SR_5 , де R_5 і R_6 визначені вище.

В одному варіанті здійснення Y позначає галоген. Краще, якщо Y перебуває в пара-положенні. Кращі значення R_1 , R_3 , Q , n , A і D , описані вище у даному винаході, також можна застосовувати в цьому варіанті здійснення. Найбільш краще, якщо Y позначає фтор.

Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (V):



або їх фармацевтично прийнятних солей,

у якій

R_2 позначає H ;

R_4 позначає незаміщений циклогексил; і

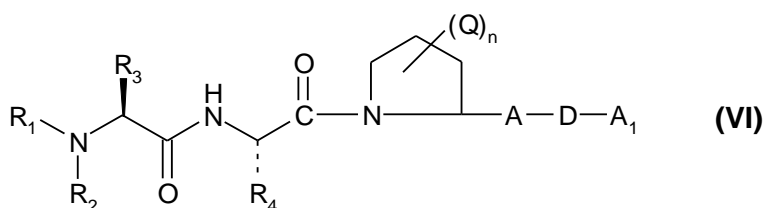
R_1 , R_3 , A , D і Y є такими, як визначено вище у даному винаході.

Різні значення R_1 , R_3 , A , D , Q і Y , описані вище у даному винаході, також можна застосовувати. У сполуці формули (V) в одному варіанті здійснення, описаному вище у даному винаході, n дорівнює 0.

дорівнює 0.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу R_3 і R_4 мають стереохімічні конфігурації, зазначені у формулі (VI), і визначення різних замісників, описані вище у даному винаході для формул (I)-(V), також можна застосовувати до сполук формули (VI).

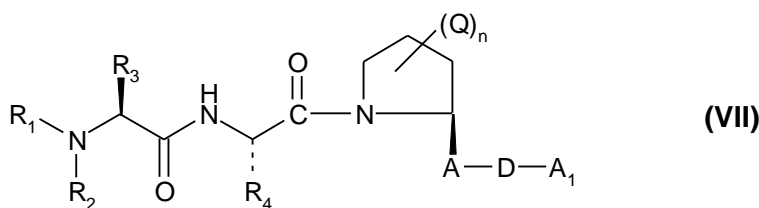
Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук формули (VI):



або їх фармацевтично прийнятних солей, у якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , n , A , D і A_1 є такими, як визначено в кожному з варіантів здійснення вище у даному винаході.

даному винаході.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (VI) описується формулою (VII):



або являє собою її фармацевтично прийнятні солі, у якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A , D , Q , A_1 і n є такими, як визначено вище у даному винаході.

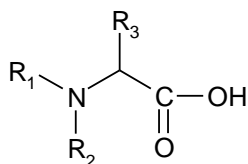
визначено вище у даному винаході.

Варто розуміти, що кращі значення змінних,

17

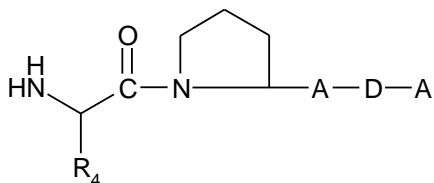
описані вище у даному винаході для сполук формул (I)-(V), також можна застосовувати до сполук формул (VI) і (VII).

Сполуки, запропоновані у даному винаході, одержують за методиками, відомими у даній галузі

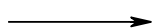


(VIII)

+



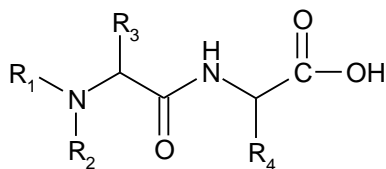
(IX)



(I)

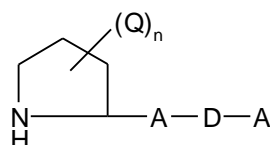
де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , n , D , A і A_1 є такими, як визначено вище у даному винаході, або R_1 , R_2 позначають захисні групи аміногрупи, які видаляють після проведення реакції.

Альтернативно, сполуку формули (I) можна

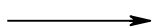


(X)

+



(XI)

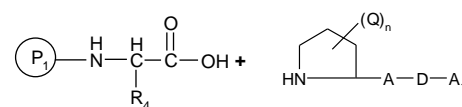


(I)

Зазначені вище реакції краще проводять при ефективних умовах. Наприклад, якщо реагенти формул (VIII) і (X) являють собою, наприклад, галогенангідриди кислот, то їх уводять у реакцію зі сполуками формули (IX) або (XI) відповідно з одержанням сполуки формули (I). Альтернативно, кислоту формул (VIII) і (X) уводять у реакцію зі сполукою формул (IX) і (XI) відповідно з одержанням сполуки формули (I) у присутності реагенту сполучення, такого як HOBt (N-гідроксибензотриазол), HBTU (2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфат) і т.п., у присутності слабкої основи, такої як диетиламін і т.п.

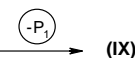
Сполука формули (VIII) є у продажі або її одержують за методиками, відомими у даній галузі техніки.

Сполуку формули (IX) також одержують за умов утворення аміду по реакції сполуки формули (XIV) або її ацільованого похідного зі сполукою формули (XI):



(XIV)

(XI)



(IX)

при умовах утворення аміду, у які

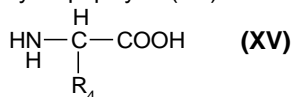
P_1 позначає захисну групу амідної групи; і

R_4 , Q , n , A , D і A_1 є такими, як визначено у даному винаході.

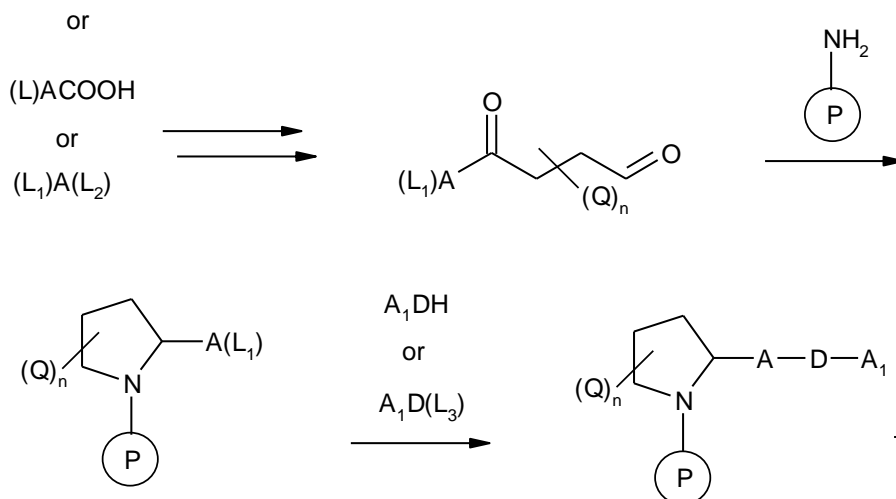
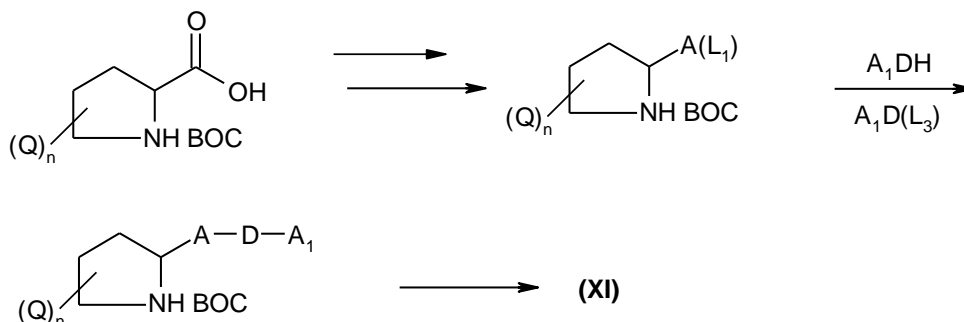
Наприклад, як описано вище у даному винаході, сполуку формули (XIV) уводять у реакцію зі сполукою формули (XI) у присутності пептидного реагенту сполучення, відомого у даній галузі техніки, такого як HOBt, HBTU, і т.п. у присутності слабкої основи, такої як диетиламін і т.п. Альтернативно, якщо ацільоване похідне сполуки формули (XIV) являє собою галогенангідрид кислоти, наприклад, хлорангідрид кислоти, то він буде вступати в реакцію з аміном формули (XV), без необхідності використання реагенту сполучення для утворення сполуки формули (I).

Сполука формули (XIV) являє собою захищену

амінокислоту і є в продажі або її одержують зі сполуки формули (XV):



аміногрупу якої вводять у реакцію із захисною

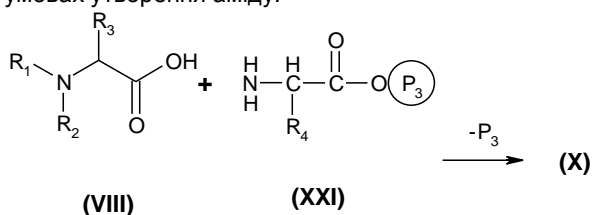


де
A, A₁, Q і n є такими, як визначено вище у даному винаході;

L₁, L₂ і L₃ позначають групи, що відщеплюються; і

P позначає захисну групу й/або хіральну допоміжну групу.

Сполуку формули (X) одержують за методами, відомими у даній галузі техніки. Наприклад, сполука формули (VIII) або її ацильоване похідне вводять у реакцію зі сполукою формули (XXI) при умовах утворення амідів:



у які

R₁, R₂, R₃, R₄ є такими, як визначено у даному винаході, або R₁, R₂ позначають захисні групи амі-

ною аміногрупи при умовах, відомих фахівцеві із загальною підготовкою у даній галузі техніки.

Сполука формули (XV) є в продажі або її одержують при умовах, відомих у даній галузі техніки.

Сполука формули (XI) є в продажі або її можна одержати по наведеній нижче схемі.

ногрупи, які видаляють після проведення реакції; і P₃ позначає захисну групу карбоксигрупи.

Одержання сполуки формули (VIII) описано вище у даному винаході. Сполуку формули (XXI) одержують зі сполуки формули (XV), що також описано вище у даному винаході.

Кожну з реакцій, описаних вище у даному винаході краще проводять у розчиннику, у якому розчинні реагенти, такому як метиленхлорид, диетилловий ефір і т.п. Крім того, реакції проводять при температурах, що забезпечують ефективне протікання реакцій.

Якщо яка-небудь група реагентів є реакційно-здатною при описаних умовах, то її захищають захисною групою, відомою у даній галузі техніки, до проведення реакцій, описаних вище у даному винаході, і після закінчення реакції її видаляють. Захисні групи, що звичайно використовуються в цих реакціях, описані в книзі за назвою Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, NY, NY (1981), зміст якої включено у даний винахід у якості посилання.

Як відзначено вище, сполуки, запропоновані у даному винаході, можна застосовувати для лікування проліферативних захворювань. Таким чи-

ном, даний винахід також відноситься до способу лікування тварини, що страждає від проліферативного захворювання, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) ссавцеві, краще - людині, що потребує такого лікування.

Термін "терапевтично ефективна кількість" або синонім стосовно до сполуки формул (I)-(VII), визначеної у даному винаході, означає кількість, достатню для одержання сприятливих або необхідних результатів, включаючи клінічні результати. Наприклад, у випадку засобу, який пригнічує проліферацію клітин, терапевтично ефективна кількість сполуки формул (I)-(VII) являє собою, наприклад, кількість, достатню для зменшення проліферації ракових клітин у порівнянні із забезпечуванням при відсутності (або без введення) сполуки формул (I)-(VII).

При використанні у даному винаході і як добре відомо у даній галузі техніки, "лікування" є методикою одержання сприятливих або необхідних результатів, включаючи клінічні результати. Сприятливі або необхідні клінічні результати можуть включати, але не обмежуються тільки ними, полегшення або ослаблення одного або більшої кількості симптомів або патологічних станів, зменшення ступеня прояву захворювання, стабілізацію (тобто відсутність погіршення) захворювання, попередження поширення захворювання, затримку або вповільнення прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення патологічного стану, і ремісію (часткову або повну), що виявляється або не виявляється. "Лікування" також може означати збільшення тривалості життя в порівнянні з очікуваною тривалістю життя при відсутності лікування.

"Тимчасове полегшення" захворювання або порушення означає, що ступінь і/або небажані клінічні прояви порушення або патологічного стану ослаблені і/або прогресування вповільнене або подовжене за часом у порівнянні із цими характеристиками при відсутності лікування порушення.

Термін "модулювати" при використанні у даному винаході включає інгібування або пригнічення функції або активності (такої як проліферація клітин), а також посилення функції або активності.

"Інгібувати" або "пригнічувати" або "ослаблювати" функцію або активність, таку як проліферація ракових клітин, означає ослаблення функції або активності в порівнянні з умовами, в іншому такими ж, але при яких розглянутий стан або параметр не проявляється, або, альтернативно, у порівнянні з іншими умовами.

Термін "тварина" при використанні у даному винаході включає всіх представників царства тварин, включаючи людей і тварин, що не є людьми. Твариною краще є людина.

Термін "клітина" при використанні у даному винаході включає безліч клітин. Введення сполуки в клітину включає лікування *in vivo*, *ex vivo* і *in vitro*.

Термін "ракові клітини" при використанні у даному винаході включає всі форми ракового й пухлинного захворювання.

Проліферативне захворювання в основному являє собою пухлину або рак і/або будь-які метастази. Сполуки, запропоновані у даному винаході,

особливо корисні для лікування раку, наприклад, раку молочної залози, раку сечостатевої системи, раку легенів, шлунково-кишкового раку, епідермального раку, меланоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, нейробластоми, раку голови й/або шиї або раку сечового міхура, або, у більш широкому змісті, раку нирок, головного мозку або шлунка; зокрема, (i) пухлини молочної залози; епідермоїдної пухлини, такої як епідермоїдна пухлина голови й/або шиї або пухлина порожнини рота; пухлини легенів, наприклад, дрібноклітинної або недрібноклітинної пухлини легенів; шлунково-кишкової, наприклад, колоректальної пухлини; або пухлини сечостатевої системи, наприклад, пухлини передміхурової залози (краще - стійкої до гормонів пухлини передміхурової залози); (ii) проліферативного захворювання, що є стійким до лікування іншими хіміотерапевтичними засобами; або (iii) пухлини, що є стійкою до лікування іншими хіміотерапевтичними засобами внаслідок множинної лікарської стійкості.

У більш широкому контексті даного винаходу проліферативне захворювання також може бути гіперпроліферативним патологічним станом, таким як лейкози, гіперплазії, фібрози (краще - легеневі, а також інші типи фіброзів, такі як фіброз нирок), ангіогенез, псоріаз, атеросклероз і проліферація гладких м'язів у кровоносній судині, така як стеноз або рестеноз після ангіопластики.

Якщо зазначена пухлина або пухлинне захворювання, карцинома або рак, це також означає метастазування в уражений орган і/або в будь-яку іншу ділянку організму.

Сполуки формул (I)-(VII) селективно токсичні або більш токсичні стосовно швидко проліферуючих клітин, ніж стосовно нормальних клітин, особливо до клітин раку людини, наприклад, ракових пухлин. Крім того, сполуки формул (I)-(VII) мають значний антипроліферативний вплив і стимулюють диференціацію, наприклад, зупинку клітинного циклу й апоптоз.

Даний винахід також відноситься до способу стимулювання апоптозу швидко проліферуючих клітин, що включає введення швидко проліферуючих клітин у взаємодію з ефективно стимулюючою апоптоз кількістю сполуки, що не є природною, яка зв'язується із сайтом зв'язування Smac білків XIAP і/або cIAP. Краще, якщо сполука, що не є природною, являє собою сполуку формул (I)-(VII).

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб модуляції проліферації клітин, краще - пригнічення проліферації клітин, що включає введення ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) у клітину, що її потребує, або тварині, що її потребує. Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формул (I)-(VII) для модуляції проліферації клітин, краще - пригнічення проліферації клітин. Даний винахід також відноситься до застосування сполуки, запропонованої у даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для модуляції проліферації клітин, краще - пригнічення проліферації клітин.

Одним об'єктом даного винаходу є спосіб модуляції проліферації клітин, що включає введення ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) у клітину, що її потребує, або тварині, що її потре-

бує. Даний винахід краще відноситься до способу пригнічення проліферації клітин, що включає введення ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) у клітину, що її потребує, або тварині, що її потребує. Зокрема, спосіб, запропонований у даному винаході, можна застосовувати для пригнічення проліферації аномальних, але не нормальних клітин. Аномальні клітини включають будь-який тип клітин, що є причиною захворювання або патологічного стану або бере участь у захворюванні або патологічному стані, і в цьому випадку для лікування захворювання або патологічного стану необхідно модулювати або пригнічувати проліферацію аномальних клітин. Приклади аномальних клітин включають злоякісні й ракові клітини.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формул (I)-(VII), запропонованої у даному винаході, для модуляції проліферації ракових клітин, краще - для пригнічення проліферації ракових клітин. Даний винахід також відноситься до застосування сполуки, запропонованої у даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для модуляції проліферації ракових клітин, краще - пригнічення проліферації ракових клітин.

Установлено, що сполуки, запропоновані у даному винаході, формул (I)-(VII) є досить ефективними для знищення ракових клітин і в той же час вони не знищують нормальні клітини. Ці характеристики роблять сполуки, запропоновані у даному винаході, надзвичайно корисними у якості протираккових засобів. Відповідно до цього, в одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу пригнічення проліферації ракових клітин, що включає введення ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) у клітину, що її потребує, або тварині, що її потребує.

У кращому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу пригнічення проліферації ракових клітин, що включає введення ефективної кількості сполуки, запропонованої у даному винаході, формул (I)-(VII) у клітину, що її потребує, або тварині, що її потребує. Ракові клітини, що піддаються впливу, можуть являти собою будь-який тип раку, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, гематопоетичні злоякісні новоутворення, включаючи лейкоз, мієломанометр, мієлому, метастатичну карциному, саркому, аденоми, ракові захворювання нервової системи й ракові захворювання сечостатевої системи, або будь-яке інше злоякісне перетворення, або будь-який інший злоякісний новотвір. Як відзначено вище у даному винаході, автори даного винаходу одержали нові сполуки формул (I)-(VII). Відповідно до цього, даний винахід відноситься до всіх варіантів застосування сполук, запропонованих у даному винаході, включаючи їх застосування в терапевтичних способах і композиціях, призначених для модуляції проліферації клітин, їх застосування в діагностичних аналізах і їх застосування у якості науково-дослідних засобів.

Приклади лейкозів включають гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) і ювенільний мієломоно-

цитарний лейкоз (ЮММЛ). Типи ГЛЛ, які можна лікувати сполуками, запропонованими у даному винаході, включають клітини, які експресують білок злиття bcr-abl, такі як позитивні по філадельфійській хромосомі клітини ГЛЛ, а також негативні по філадельфійській хромосомі клітини ГЛЛ. Приклади лімфом включають В-клітинну лімфому Беркитта, ходжкінські лімфоми, неходжкінські лімфоми, включаючи Ki-1 позитивні й пласкоклітинні лімфоми, Т-клітинні лімфоми, і рідкі лімфоми, такі як гістіоцитарні лімфоми. Приклади мієлом включають множинні мієломи.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або пригнічення мієломи, краще - множинної мієломи. Термін "мієлома" при використанні у даному винаході означає пухлину, що складається із клітин такого типу, що звичайно виявляється в кістковому мозку. Термін "множинна мієлома" при використанні у даному винаході означає дісеміноване злоякісне утворення плазматичних клітин, що характеризується безліччю осередок пухлини кісткового мозку й секрецією компонента М (фрагмента моноклонального імуноглобуліну), пов'язаного з розповсюдженими остеолітичними ураженнями, що приводять до болю в кістках, патологічних переломів, гіперкальціємії й нормохромної нормоцитарної анемії. Множинна мієлома не лікується шляхом проведення хіміотерапії у звичайних і високих дозах. Даний винахід відноситься до способу лікування пацієнта, у якого є мієлома, краще - мієлома, що є стійкою стосовно звичайної хіміотерапії, шляхом введення пацієнтові протипухлинної ефективної кількості сполуки кожної з формул (I)-(VII).

Фармацевтичні композиції

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку формул (I)-(VII), до їх застосування для терапевтичного (у більш широкому варіанті даного винаходу також профілактичного) лікування або до способу лікування залежного від кінази захворювання, особливо зазначених вище кращих захворювань, до сполук, призначених для зазначеного застосування, і до фармацевтичних препаратів і їх приготування, краще - до призначеного для зазначеного застосування.

Даний винахід також відноситься до проліків сполуки формул (I)-(VII) які in vivo перетворюються в саму сполуку формул (I)-(VII). Тому будь-яке зазначення на сполуку формул (I)-(VII) варто розуміти, як зазначення й на відповідні проліки сполуки формули (I), якщо це є придатним і доцільним.

Фармакологічно прийнятні сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть використовуватися, наприклад, для приготування фармацевтичних композицій, які у якості активного інгредієнта включають ефективну кількість сполуки формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятної солі, разом або в суміші з одним або більшою кількістю неорганічних або органічних, твердих або рідких фармацевтично прийнятних носіїв (матеріалів-носіїв).

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що придатна для введення теплокровній тварині, краще - людині (або в клітині або лінії клітин, отримані від теплокровної тва-

рини, краще - людини, наприклад, лімфоцити) для лікування захворювання, що реагує на інгібування активності протеїнази, що включає кількість сполуки формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятної солі, що краще ефективно для зазначеного інгібування, разом щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, призначені для ентерального, такого як назальне, ректальне або пероральне, або парентерального, такого як внутрішньом'язове або внутрішньовенне, введення теплокровним тваринам (краще - людині), вони включають ефективну дозу фармакологічно активного інгредієнта, сполуки формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятної солі, разом з фармацевтично прийнятним носієм. Доза активного інгредієнта залежить від виду теплокровної тварини, маси тіла, віку, індивідуального стану, індивідуальних фармакокінетичних даних, захворювання, що піддається лікуванню, й шляху введення.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, що реагує на інгібування активності протеїнази, і/або проліферативного захворювання, що включає введення (для боротьби із зазначеними захворюваннями) терапевтично ефективної кількості сполуки формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятної солі, запропонованої у даному винаході, або її таутомера, або її фармацевтично прийнятної солі, краще - теплокровній тварині, наприклад, людині, якій внаслідок наявності одного із зазначених захворювань необхідно таке лікування.

Для забезпечення необхідних результатів дозу сполуки формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятної солі, яку необхідно вводити теплокровній тварині наприклад, людям з масою тіла, рівною приблизно 70 кг, краще становить від приблизно 3 мг до приблизно 10 г, більш краще - від приблизно 10 мг до приблизно 1,5 г, найкраще - від приблизно 100 мг до приблизно 1000 мг/пацієнт/добу, краще розділена на 1-3 разові дози, які можуть, наприклад, бути однаковими або являти собою форму пролонгованої дії. Звичайно дітям вводять половину дози, зазначеної для дорослих.

Фармацевтичні композиції включають від приблизно 1 до приблизно 95%, краще - від приблизно 20 до приблизно 90% сполуки формул (I)-(VII). Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, можуть, наприклад, являти собою форми разових доз, такі як ампули, флакони, супозиторії, драже, таблетки або капсули.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, готують по загальновідомим методам, наприклад, по звичайних методах розчинення, ліофілізації, перемішування, гранулювання або виготовлення цукерок.

У способах лікування й композиціях, запропонованих у даному винаході, активний інгредієнт, докладно описаний у даному винаході звичайно призначений для перорального, місцевого, ректального, парентерального, локального, інгаляційного або внутрішньомозкового введення. В одному варіанті здійснення даного винаходу речовини вводять у внутрішньоназальній формі шляхом місцевого застосування придатних назальних роз-

ріджувачів, або через шкіру з використанням форм крізьшкірних пластирів, відомих фахівцеві із загальною підготовкою у даній галузі техніки. Для введення за допомогою системи через-шкірної доставки режим повинен бути безперервним, а не переривчастим. Речовини також можна вводити за допомогою капсул регульованого або повільного вивільнення й інших методик введення лікарських засобів.

Кращим шляхом введення є пероральний. Наприклад, для перорального введення у вигляді таблетки або капсули активну речовину (речовини) можна об'єднати із призначеним для перорального введення нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальційфосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт і т.п.; для перорального введення в рідкому вигляді активні при пероральному введенні речовини можна об'єднати з будь-яким призначеним для перорального введення нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода й т.п. При бажанні або необхідності в дозовану форму також можна включити придатні сполучні, змазуючі агенти, розпушувачі й фарбуючі агенти. Придатні сполучні включають крохмаль, желатин, натуральні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувачі, натуральні й синтетичні камеді, такі як камедь акації, трагакантова камедь, або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воску й т.п. Придатні змазуючі агенти, що застосовуються в цих дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію й т.п. Приклади розпушувачів включають крохмаль, метилцелюлозу, агар-агар, бентоніт, ксантанову камедь і т.п.

Желатинові капсули можуть містити активну речовину й порошкоподібні носії, такі як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринову кислоту й т.п. Аналогічні носії можна використовувати для виготовлення пресованих таблеток. Таблетки й капсули можна приготувати у вигляді препаратів пролонгованої дії для забезпечення безперервного вивільнення активних інгредієнтів протягом деякого періоду часу. Пресовані таблетки можуть містити покриття із цукру або плівкове покриття для виключення неприємного смаку або захисту таблеток від атмосферного впливу, або ентросолюбільне покриття для селективного розпаду в шлунково-кишковому тракті. Рідкі дозовані форми, призначені для перорального введення, можуть містити барвники й смакові добавки, щоб вони були більш прийнятними для пацієнта.

У якості носіїв для розчинів, призначених для парентерального введення, можна використовувати воду, придатну олію, фізіологічний розчин, водний розчин декстрази й розчини аналогічних цукрів і гліколей, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Такі розчини також краще містять розчинну у воді сіль активного інгредієнта, придатні стабілізуючі реагенти й при необхідності буферні речовини. Придатні стабілізуючі агенти включають антиоксиданти, такі як бісульфат натрію, сульфат натрію або аскорбінову кислоту, окремо або в

комбінації, лимонну кислоту і її солі й натрієву сіль ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота). Розчини, призначені для парентерального введення, також можуть містити консерванти, такі як бензалконійхлорид, метил- або пропілпарабен або хлорбутанол.

Активні інгредієнти, докладно описані у даному винаході, також можна вводити у вигляді ліпосомних систем вивільнення, таких як невеликі одношарові пухирці, більші одношарові пухирці, і багатошарові пухирці. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатиділхоліні й т.п.

Як відзначено вище у даному винаході, даний винахід відноситься до нових сполук формул (I)-(VII) або їх фармацевтично прийнятних солей. Відповідно, даний винахід відноситься до всіх варіантів застосування сполуки, запропонованої у даному винаході, включаючи їх застосування в способах лікування й композиціях, призначених для модулювання проліферації клітин, їх застосування в діагностичних аналізах і їх застосування у якості науково-дослідних засобів.

Сполуки формул (I)-(VII), докладно описані у даному винаході, також можна застосовувати в сполученні з розчинними полімерами, які є носіями лікарських засобів, що використовуються. Приклади таких полімерів включають полівінілпіролідон, співполімер пірану, співполімер гідроксипропілметакриламід з фенолом, полігідроксипропілспартамідфенол і співполімер етиленоксиду з лізином, заміщений пальмітоїльними залишками. Активні інгредієнти також можна застосовувати в сполученні з полімерами, що біологічно розкладаються, які використовуються для забезпечення регульованого вивільнення лікарського засобу. Придатні полімери включають полімолочну кислоту, полігліколеву кислоту, співполімери молочної й полігліколевої кислот, полі-іспілон-капролактаму, полігідроксимасляну кислоту, складні поліортоєфіри, поліацетали, полігідропірани, поліціаноацилати й зшиті й амфіпатичні блок-співполімери гідрогелів. Ці речовини також можна іммобілізувати на твердих полімерах і інших структурах, таких як фулєрени або бачіболи.

Фармацевтичні композиції, що застосовуються для введення, у разовій дозі містять приблизно 1-1500 мг сполук формул (I)-(VII). У цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно міститься в кількості, що становить приблизно 0,5-95 мас. % у перерахуванні на повну масу композиції.

Придатні фармацевтичні носії й методики приготування фармацевтичних дозованих форм описані в публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, яка є стандартним довідником в галузі приготування лікарських засобів.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна вводити окремо або в комбінації з іншими протипухлинними засобами, такими як сполуки, які пригнічують ангіогенез пухлини, наприклад, інгібітори протеази, інгібітори кінази рецептора епідермального фактора росту, інгібітори кінази рецептора судинного ендотеліального фактора росту й т.п.; цитотоксичні лікарські засоби, такі як антими-

таболіти, такі як антиметаболіти аналогів пурину й піримідину; антимітотичні засоби, такі як лікарські засоби, стабілізуючі мікротрубочки, і антимітотичні алкалоїди; координаційні комплекси платини; протипухлинні антибіотики; алкілюючі засоби, такі як азотистий іприт і нітрозосечовини; ендокринні засоби, такі як адренокортикостероїди, андрогени, анти-андрогени, естрогени, анти-естрогени, інгібітори ароматази, агоністи гонадотропіну й аналогів соматостатину й сполуки, які вибірково діють на фермент або рецептор, який понадекспресовано і/або іншим способом бере участь у конкретному шляху метаболізму, який піддано підвищеній регуляції в пухлинній клітині, наприклад, інгібітори АТФ і ГТФ фосфодіестерази, інгібітори гістондеацетилази, інгібітори протеїнкінази, такі як інгібітори серин-, треонін- і тірозинкінази, наприклад, протеїнкінази Абельсона й різних факторів росту, їх рецепторів і інгібітори їх киназ, такі як інгібітори кинази рецептора епідермального фактора росту, інгібітори кинази рецептора судинного ендотеліального фактора росту, інгібітори фактора росту фібробластів, інгібітори рецептора інсуліноподібного фактора росту й інгібітори кинази рецептора тромбоцитарного фактора росту й т.п.; інгібітори метіонінамінопептидази, інгібітори протеосоми й інгібітори циклооксигенази, наприклад, інгібітори циклооксигенази-1 або -2.

Комбінації

Сполука формул (I)-(VII) або її фармацевтично прийнятні солі з успіхом можна застосовувати в комбінації з іншими антипроліферативними засобами. Такі антипроліферативні засоби включають, але не обмежуються тільки ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; засоби, активні стосовно мікротрубочок; алкілюючі засоби; інгібітори гістондеацетилази; сполуки, які індують процеси диференціації клітин; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR; протипухлинні антиметаболіти; сполуки платини; сполуки, призначені для вибіркового впливу/зменшення активності протеїн- або ліпідкінази й інші антиангіогенні сполуки; сполуки, які призначені для вибіркового впливу/зменшення або інгібування активності протеїн- або ліпідфосфатази; агоністи гонадотропіну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічної відповіді; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаранази; інгібітори онкогенних ізоформ Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеосоми; засоби, що застосовуються при лікуванні злоякісних захворювань крові; сполуки, які призначені для зменшення або інгібування активності Flt-3; інгібітори Hsp90; темозоломід (ТЕМОДАЛ®); і лейковорин.

Сполуку формули (I) також з успіхом можна застосовувати в комбінації з відомими терапевтичними засобами, наприклад, із введенням гормонів або, краще - променевою терапією.

Сполуку формули (I), зокрема, можна застосовувати в якості радіосенсибілізатора, краще - для лікування пухлини, які мають погану чутливість до променевої терапії.

"Комбінація" означає фіксовану комбінацію в одній дозованій формі або набір компонентів для комбінованого введення, при якому сполука фор-

мули (I) і компонент комбінації можна незалежно вводити одночасно або окремо через визначені проміжки часу, що, зокрема, дозволяє компонентам комбінації чинити спільний, наприклад, синергічний вплив, або будь-яку їх комбінацію.

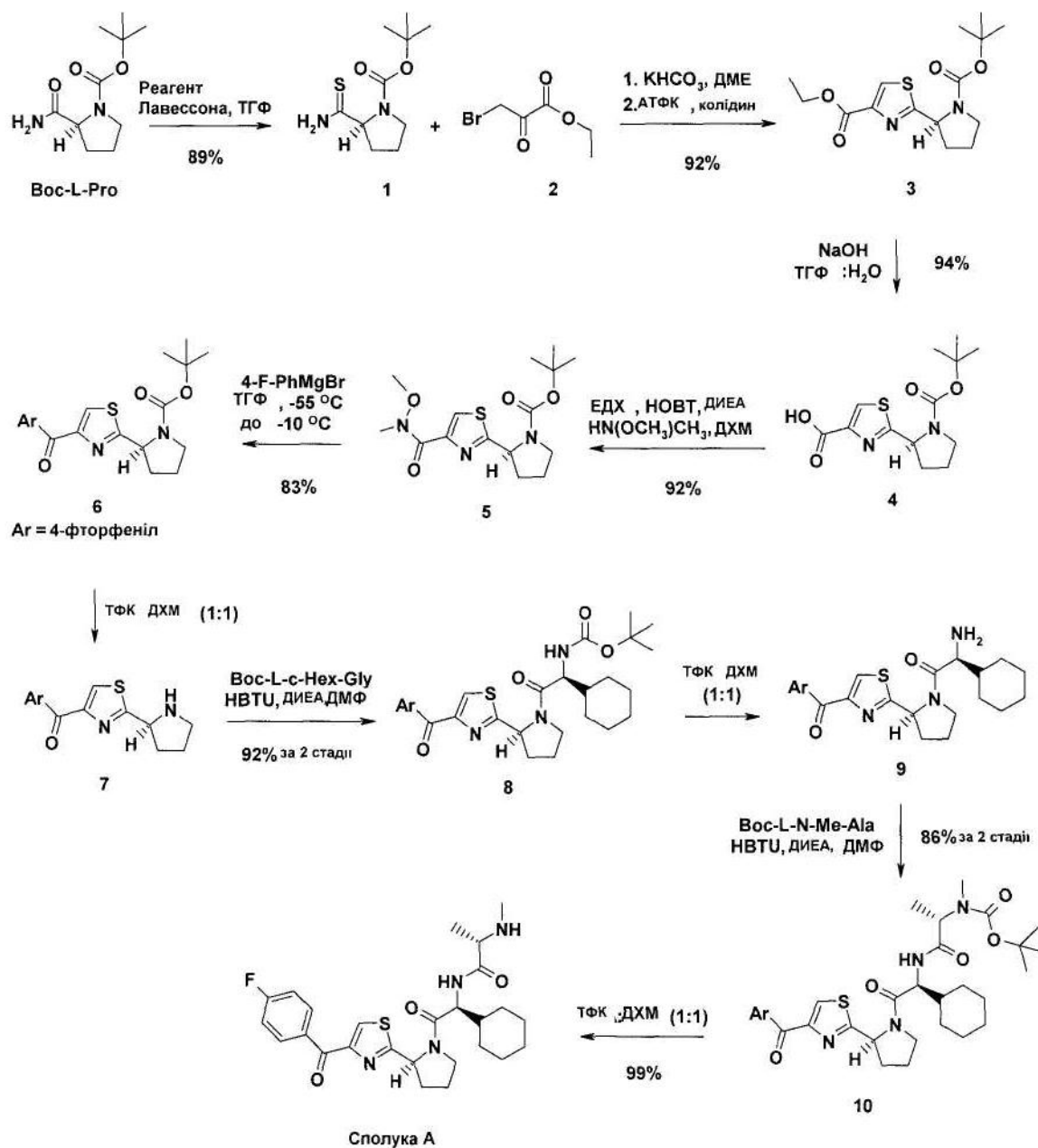
Приклади

Наведені нижче приклади ілюструють даний

винахід, але не є обмежувачими.

Приклад 1 (S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід

Бажану сполуку, нижче у даному винаході позначену як, сполука А, одержують за представленою нижче схемою реакцій:



Стадія 1: Тіоамід (1)

До розчину Вос-L-Pro (10,5 г, 49 ммоль, 1 екв.) в 70 мл ТГФ (тетрагідрофуран) при 23°C протягом 20 хв порціями ($3 \times 4,6$ г) додають реагент Лавессона (13,9 г, 34 ммоль, 0,70 екв.). Отриману мутну жовту суміш енергійно перемішують протягом 5 год, потім концентрують із одержанням ясно-жовтої твердої речовини. Цей залишок піддають розподілу між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500 мл).

Органічну фазу відокремлюють і потім водну фазу екстрагують етилацетатом (2×500 мл). Органічні фази поєднують, промивають розсолем (500 мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Висушений розчин фільтрують і концентрують із одержанням ясно-жовтої твердої речовини. Цю тверду речовину розтирають із дихлорметаном (2×20 мл) і одержують бажаний тіоамід 1 у вигляді пухкої білої твердої речовини (10 г, 89%).

Стадія 2: Тіазол (3)

До суміші тіоаміду (1) (14,5 г, 63,0 ммоль, 1 екв.) і бікарбонату калію (50,5 г, 504 ммоль, 8 екв.) в 315 мл диметоксиетану (ДМЕ) при 23°C за допомогою шприца по краплях додають етилбромпіруват (2) (23,8 мл, 189 ммоль, 3 екв.). Під час додавання, що завершують за 5 хв, суміш стає жовтою. Отриману суміш енергійно перемішують протягом 25 хв, потім її охолоджують до 0°C. До жовтої суміші, отриманої вище, при 0°C через канюлю по краплях додають нерозбавлену суміш ангідриду трифтоцтової кислоти (АТФК) (8,8 мл, 63 ммоль, 1 екв.) і колідину (13,5 мл, 102 ммоль, 1,6 екв.). Потім наготовляють три додаткові порції нерозбавленої суміші АТФК (8,8 мл, 63 ммоль, 1 екв.) і колідину (13,5 мл, 102 ммоль, 1,6 екв.) і при 0°C їх через канюлю по краплях послідовно додають до жовтої реакційної суміші. Отриману жовту суміш енергійно перемішують при 0°C протягом 3 год, потім додають воду (1000 мл). Отриманий розчин екстрагують дихлорметаном (2×500 мл). Органічні фази поєднують, промивають 0,5 н. водним розчином HCl (500 мл), промивають розсолем (500 мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Висушений розчин фільтрують і концентрують із одержанням ясно-жовтої твердої речовини. Цю тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 1:9 до 2:3 етилацетат:гексани) і одержують ясно-жовту тверду речовину. Розтирання цієї твердої речовини з ефіром (20 мл) дає тіазол (3) у вигляді білої твердої речовини (19 г, 92%).

Стадія 4: Кислота (4)

До розчину гідроксиду натрію (3,68 г, 91,9 ммоль, 6 екв.) у воді (40 мл) при 23°C додають розчин тіазолу (3) (5 г, 15,3 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (40 мл). Отриману суміш енергійно перемішують при 23°C протягом 3 год, потім концентрують до об'єму, рівного 20 мл. Концентровану суміш охолоджують до 0°C і значення pH доводять до рівного 3 шляхом додавання розчину концентрованої HCl. Білу тверду речовину збирають фільтруванням і одержують шукану карбонову кислоту (4) у вигляді білої твердої речовини (4,3 г, 94%).

Стадія 5: Амід Вайнребба (5)

До розчину кислоти (4) (11 г, 37 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (диметилформамід) (100 мл) при 23°C додають НВТУ (21 г, 55,5 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш охолоджують до 0°C. До реакційної суміші, отриманої вище, при 0°C послідовно додають ДІЕА (діізопропілетиламін) (32,2 мл, 185 ммоль, 5 екв.) і N,O-диметилгідроксиламіногідрохлорид (4,33 г, 44,4 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 1 год, потім при 23°C протягом 3

год. Потім реакційну суміш концентрують із одержанням коричневої олії. Цей залишок піддають розподілу між етилацетатом (500 мл) і водою (1 л). Органічну фазу відокремлюють і потім водну фазу екстрагують етилацетатом (2×500 мл). Органічні фази поєднують, промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500 мл), промивають 5% розчином лимонної кислоти (500 мл), промивають розсолем (500 мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Висушений розчин фільтрують і концентрують із одержанням ясно-жовтої твердої речовини. Цю тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 1:9 до 9:1 етилацетат:гексани) і одержують амід Вайнребба (5) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (11,1 г, 92%).

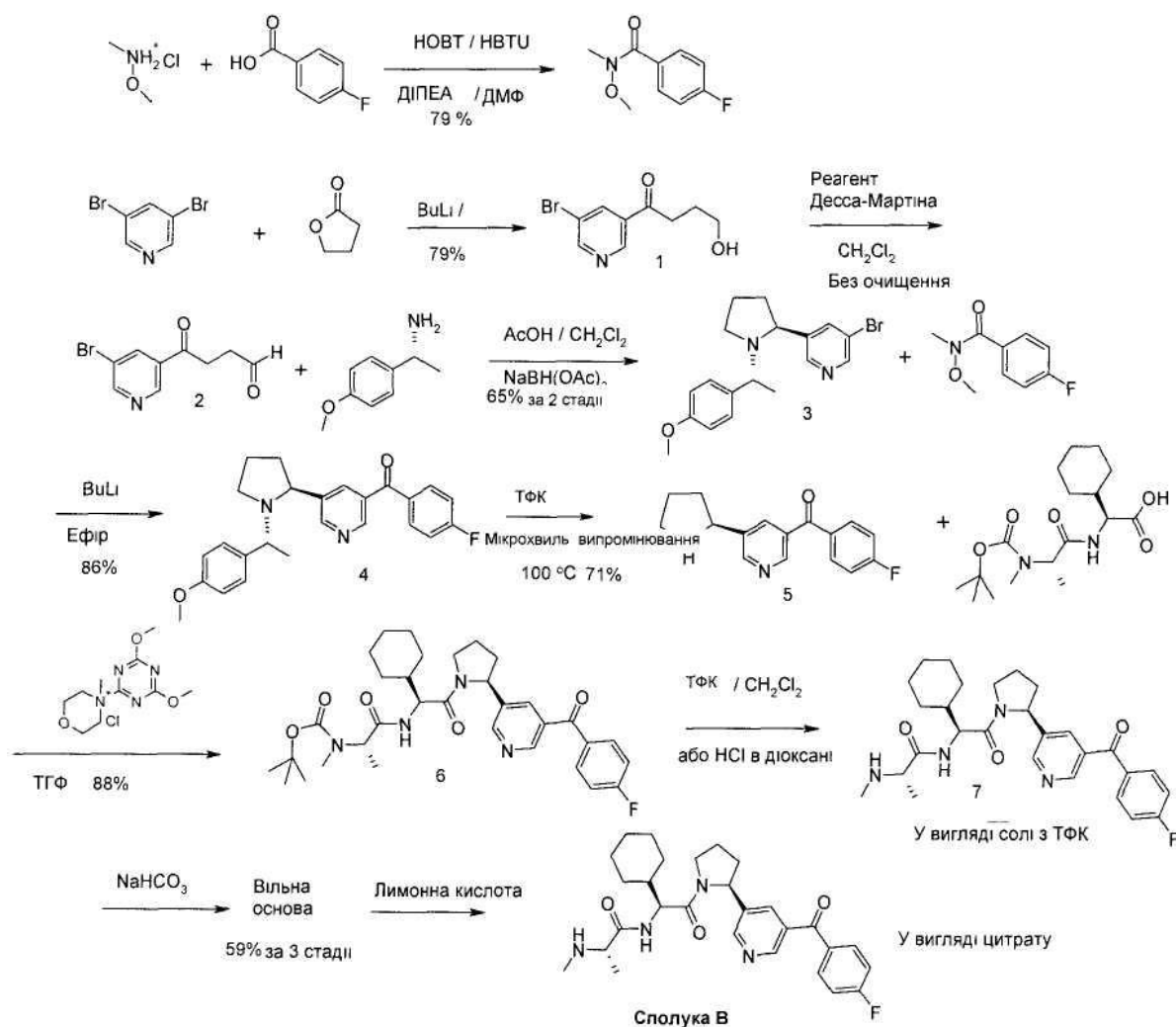
Стадія 6: Кетон (6)

До розчину аміду Вайнребба (5) (2,5 г, 7,32 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (70 мл) при -55°C (баня із сумішшю твердий діоксид вуглецю/ізопропанол) за допомогою шприца по краплях додають 4-фторфенілмагнійбромід (0,8 М розчин у ТГФ, 27,5 мл, 22 ммоль, 3 екв.). Суміш перемішують при -55°C протягом 1 год, потім для завершення реакції додають ще порцію 4-фторфенілмагнійброміду (0,8 М розчин у ТГФ, 27,5 мл, 22 ммоль, 3 екв.). Отриманої суміші дають нагрітися до -10°C протягом 2 год і потім її перемішують при цій температурі протягом ще 30 хв. Потім суміш охолоджують до -55°C і до неї за допомогою шприца по краплях додають насичений розчин хлориду амонію (50 мл). Суміш піддають розподілу між водою (1 л) і етилацетатом (250 мл). Органічну фазу відокремлюють і потім водну фазу екстрагують етилацетатом (2×250 мл). Органічні фази поєднують, промивають розсолем (500 мл) і сушать над безводним сульфатом натрію. Висушений розчин фільтрують і концентрують із одержанням ясно-жовтої олії. Цю олію очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 1:9 до 3:7 етилацетат:гексани) і одержують кетон (6) у вигляді прозорої олії (2,3 г, 83%).

Інші стадії синтезу, проведені за методиками, розкритими в WO 05/097791, опублікованому 20 жовтня 2005 р., дають сполуку А: MC IEP 501,23 (M+H)⁺.

Приклад 2 (S)-N-[(S)-Циклогексил-(етил-[(S)-1-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-пропіл]-карбамоїл)-метил]-2-метиламінопропіонамід

Шукану сполуку, нижче у даному винаході позначену як, сполуку В, одержують за представленною нижче схемою реакцій:



Стадія 1: 1-(5-Бромпіридин-3-іл)-4-гідроксибутан-1-он (1)

До розчину 3,5-дібромпіридину (20,0 г, 84,4 ммоль) в 300 мл ефіру при -70°C повільно (підтримуючи внутрішню $T < -65^\circ\text{C}$) додають BuLi (30,4 мл, 75,96 ммоль, 2,5 М розчин у гексані). Після перемішування при -70°C протягом 1 год повільно (підтримуючи внутрішню $T < -65^\circ\text{C}$) додають γ -бутирацетон (10,9 г, 126,6 ммоль). Після перемішування при -70°C протягом 2 год реакційну суміш нагрівають до 0°C і реакцію зупиняють за допомогою 100 мл води й суміш екстрагують за допомогою 2×150 мл ефіру. Об'єднані органічні шари концентрують і очищують за допомогою хроматографії (CH_2Cl_2 95%, EtOAc 5%) і одержують 1-(5-бромпіридин-3-іл)-4-гідроксибутан-1-он (1) (14,7 г, вихід 79%) у вигляді блідо-жовтої рідини.

Стадія 2: 4-(5-Бромпіридин-3-іл)-4-оксобутиральдегід (2)

До розчину 1-(5-бромпіридин-3-іл)-4-гідроксибутан-1-ону (1) (5,0 г, 20,5 ммоль) в 90 мл CH_2Cl_2 при 25°C повільно додають розчин періодичану Десса-Мартіна (9,6 г, 22,5 ммоль) в 70 мл CH_2Cl_2 . Після перемішування при 25°C протягом 20 хв реакційну суміш розбавляють за допомогою 200 мл ефіру (з розчину випадає велика кількість

білого осаду) і охолоджують за допомогою бані із сумішшю твердий діоксид вуглецю-ацетон. Тверда речовина відфільтровують і відкидають. Фільтрат концентрують. Залишок розбавляють за допомогою 100 мл ефіру й охолоджують за допомогою бані із сумішшю твердий діоксид вуглецю-ацетон і осад видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують і одержують 6,2 г 4-(5-бромпіридин-3-іл)-4-оксобутиральдегіду (2) у вигляді блідо-коричневої олії, що після охолодження до 0°C перетворюється в блідо-коричневу тверду речовину. Речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: 3-Бром-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл]-піридин (3)

До розчину 4-(5-бромпіридин-3-іл)-4-оксобутиральдегіду (2) (неочищена сполука зі стадії 2, 20,5 ммоль) в 150 мл CH_2Cl_2 при -70°C додають 3,5 мл оцтової кислоти й триацетоксиборогідрид натрію (10,2 г, 48,0 ммоль) і потім повільно при перемішуванні $R-(+)-1-(4\text{-метоксифеніл})\text{етиламін}$ (3,9 г, 26,0 ммоль). Після перемішування при -70°C протягом 1 год реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год реакційну суміш розбавляють за допомогою 200 мл CH_2Cl_2 і

промивають розчином, що містить 50 мл води й 20 мл насиченого розчину бікарбонату натрію й потім за допомогою 2×100 мл води. Після концентрування суміші неочищений продукт (співвідношення диастереоізомерів = 86:14 за даними аналізу за допомогою ВЕРХ) очищають за допомогою флеш-хроматографії (CH_2Cl_2 95%, EtOAc 5%) і одержують 3-бром-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл)-піридин (3) (4,7 г, вихід 65% за дві стадії) у вигляді ясно-коричневої густої рідини.

Стадія 4а: 4-Фтор-N-метокси-N-метилбензамід (4а)

До розчину 4-фторбензойної кислоти (6,8 г, 48,57 ммоль) в 100 мл ДМФ (диметилформамід) при кімнатній температурі, додають діізопропілетиламін (25,3 мл, 145,7 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хв до реакційного розчину додають НОВТ (7,22 г, 53,43 ммоль), НВТУ (20,26 г, 53,43 ммоль) і N,O-диметилгідроксиламіногідрохлорид (5,69 г, 58,29 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год реакційний розчин розбавляють за допомогою 200 мл EtOAc і промивають за допомогою 4×50 мл води. Об'єднані органічні шари концентрують і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан 70%, EtOAc 30%) і одержують 4-фтор-N-метокси-N-метилбензамід (4а) (7,0 г, вихід 79%).

Стадія 4: (4-Фторфеніл)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл)-піридин-3-іл)-метанон (4)

До розчину 3-бром-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл)-піридину (3) (6,0 г, 16,6 ммоль) в 100 мл ефіру при -73°C повільно (підтримуючи внутрішню $T < -70^\circ\text{C}$) додають розчин бутиллітію (7,3 мл, 18,3 ммоль, 2,5 М розчин у гексані). Після перемішування при -73°C протягом 30 хв повільно (підтримуючи внутрішню $T < -70^\circ\text{C}$) додають розчин 4-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду (4а) (4,56 г, 24,9 ммоль) в 15 мл ефіру. Після перемішування при -70°C протягом 1,5 год реакцію зупиняють шляхом додавання 20 мл води й суміш при перемішуванні нагрівають до кімнатної температури. Отриману суміш розбавляють за допомогою 100 мл EtOAc і промивають за допомогою 2×30 мл води. Органічний шар концентрують і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (CH_2Cl_2 95%, EtOAc 5%) і одержують (4-фторфеніл)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл)-піридин-3-іл)-метанон (4) (6,4 г, вихід 86%) у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини.

Стадія 5: 4-Фторфеніл)-(S)-5-піролідін-2-ілпіридин-3-іл)-метанон (5)

Розчин (4-фторфеніл)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідін-2-іл)-піридин-3-іл)-метанону (4) (3,3 г, 8,17 ммоль) в 5 мл ТФК (трифтороцтова кислота) нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 30 хв. Отриманий розчин концентрують для видалення ТФК. Залишок розбавляють за допомогою 100 мл CH_2Cl_2 і підключають шляхом промивання за допомогою 5 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар концентрують і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від CH_2Cl_2 100% до CH_2Cl_2 80% MeOH 20%, градієнтний ре-

жим протягом 30 хв) і одержують 4-фторфеніл)-(S)-5-піролідін-2-ілпіридин-3-іл)-метанон (5) (1,57 г, вихід 71%) у вигляді ясно-коричневої в'язкої рідини.

Стадія 6: Трет-бутиловий ефір (S)-1-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетилкарбамоїл)-етил]-метилкарбамінової кислоти (6)

До розчину 4-фторфеніл)-(S)-5-піролідін-2-ілпіридин-3-іл)-метанону (2,57 г, 9,5 ммоль) і (S)-[(S)-2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-пропіоніламіно]-циклогексаної кислоти (5) (3,58 г, 10,5 ммоль) в 75 мл ТГФ при 0°C одною порцією додають гідрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5)триазин-2-іл)-4-метилморфолініхлориду (2,97 г, 10,7 ммоль). Після перемішування при 20°C протягом 2 год реакційну суміш розбавляють за допомогою 100 мл EtOAc і промивають за допомогою 3×20 мл води. Після концентрування суміші неочищений продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (CH_2Cl_2 95%, MeOH 5%) і одержують трет-бутиловий ефір (S)-1-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетилкарбамоїл)-етил]-метилкарбамінової кислоти (6) (5,0 г, вихід 88%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Стадія 7: Дигідротрифторацетат (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонаміду (7)

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-1-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетилкарбамоїл)-етил]-метилкарбамінової кислоти (6) (4,78 г, 8,05 ммоль) в 3 мл CH_2Cl_2 при -20°C повільно додають 10 мл ТФК (попередньо охолоджена до -20°C). Після перемішування при 0°C протягом 30 хв реакційну суміш концентрують при кімнатній температурі у високому вакуумі для якомога більш повного видалення ТФК. Неочищений продукт очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою (колонка: Waters Sunfire, 50×50 мм; рухлива фаза: від CH_3CN 25% H_2O 75% з 0,1% ТФК до CH_3CN 45% H_2O 55% з 0,1% ТФК, градієнтний режим протягом 8 хв; швидкість потоку 65 мл/хв; детектор: 215 нм УФ) і одержують дигідротрифторацетат (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонаміду (7) (3,4 г, 4,70 ммоль, 58% у перерахуванні на сіль із 2 молекулами ТФК) у вигляді безбарвного склоподібної твердої речовини.

Як альтернативна методика для видалення захисної групи Вос зі сполуки В використовують HCl у діоксані замість ТФК: 3,38 г пов'язаного з дипептидом продукту розчиняють при -30°C в 50 мл CH_2Cl_2 . Повільно додають 8 мл HCl у діоксані (4,0 М) і реакційну суміш перемішують при -30°C протягом 30 хв. Потім баню видаляють і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 2 год. По даним ЖХ/МС реакція завершується через 2,5 год. Випарювання розчинника до сухого стану дає олію, яку очищають за допомогою ВЕРХ. Вихід становить 70-81%.

Стадія 8: (S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-

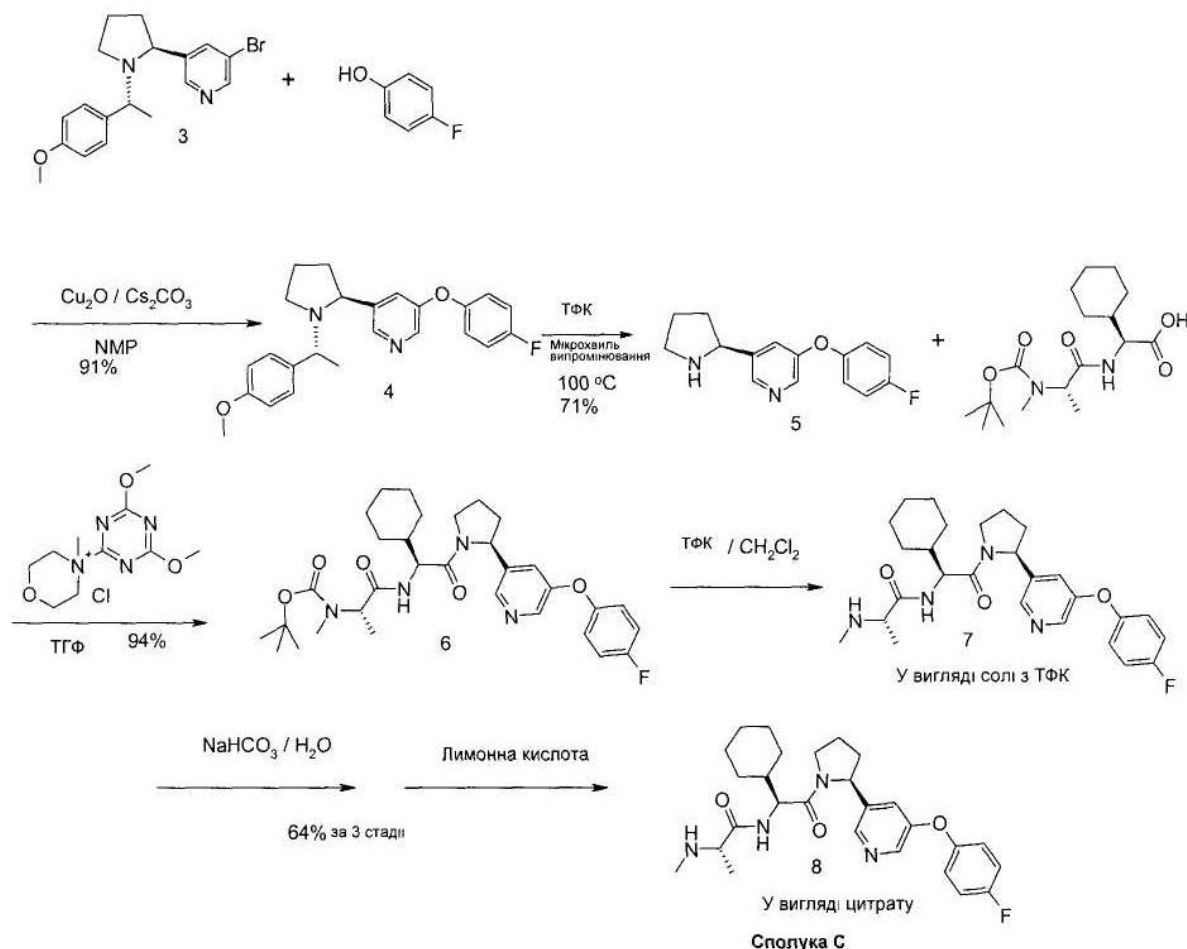
оксоетил)-2-метиламінопропіонамідцитрат (сполука В)

Сіль ТФК, (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонаміддигідротрифторацетат (7) (3,4 г) розчиняють в 50 мл CH_2Cl_2 і підлучають насиченим розчином бікарбонату натрію до pH = 8. Розчин вільної основи промивають за допомогою 2×5 мл води й сушать над сульфатом натрію й концентрують і одержують (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід (2,37 г, 4,80 ммоль), що розчиняють у розчині лимонної кислоти (901 мг,

4,80 ммоль) в 200 мл води. Розчин сушать за допомогою сублімаційної сушарки й одержують (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторбензоїл)-піридин-3-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамідцитрат, сполука В, (3,23 г, вихід 59% за три стадії зі сполуки 6) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. МС ІЕР 495,27 (M+H)⁺.

Приклад 3 (S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[5-(4-фторфенокси)-піридин-3-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід

Шукану сполуку, нижче у даному винаході позначену як, сполука С, можна одержати за представленою нижче схемою реакцій:



Стадія 1: 3-(4-Фторфенокси)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (4)

Суміш 3-бром-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридину (3) (2,0 г, 5,54 ммоль), 4-фторфенолу (3,1 г, 27,7 ммоль), оксиду міді (0,5 г, каталізатор) і карбонату цезію (5,4 г, 16,6 ммоль) в 10 мл 1-N-метил-2-піролідинону нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 190°C протягом 30 хв. Реакційний розчин розбавляють за допомогою 150 мл EtOAc і фільтрують крізь целіт. Фільтрат промивають за допомогою 4×30 мл води. Органічний шар концентрують і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від гексан 100% до гексан 60% і EtOAc 40%, градієнтний

режим протягом 20 хв) і одержують 3-(4-фторфенокси)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (4) (1,98 г, вихід 91%) у вигляді ясно-жовтої в'язкої рідини.

Стадія 2: 3-(4-Фторфенокси)-5-(S)-піролідин-2-ілпіридин (5)

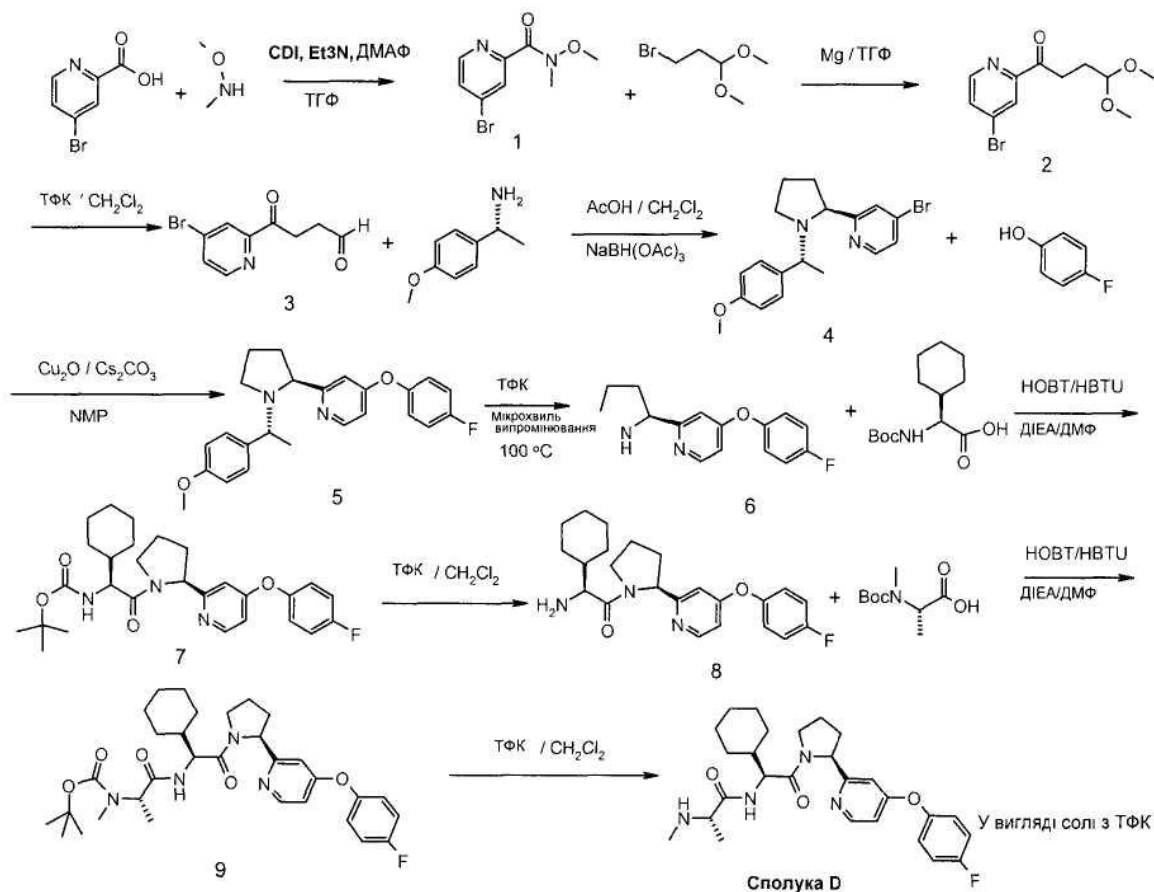
Розчин 3-(4-фторфенокси)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридину (4) (1,98 г, 5,05 ммоль) в 5 мл ТФК нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 20 хв. Отриманий розчин концентрують для видалення ТФК. Залишок розбавляють за допомогою 20 мл CH_2Cl_2 і підлучають шляхом промивання за допомогою 5 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар концентрують і очищають

за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від CH_2Cl_2 100% до CH_2Cl_2 95% MeOH 5%) і одержують 3-(4-фторфенокси)-5-(S)-піролідин-2-іл-піридин (5) (923 мг, вихід 71%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Інші стадії синтезу сполуки С, МС ІЕР 483,27 ($\text{M}+\text{H}^+$), проводять за методикою синтезу прикладу 2.

Приклад 4 (S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторфенокси)-піридин-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід

Шукану сполуку, нижче у даному винаході позначену як, сполука D, можна одержати за представленою нижче схемою реакцій:



Стадія 1: Метоксиметиламід 4-бромпіридин-2-карбонової кислоти (1)

До розчину наявної в продажі 4-бромпіридин-2-карбонової кислоти (10,0 г, 49,5 ммоль) в 200 мл безводного ТГФ при кімнатній температурі додають N,O-гідроксиламіногідрохлорид (4,83 г, 49,5 ммоль), триетиламін (6,9 мл, 49,5 ммоль), карбонілдіімідазол (КДІ) (12,0 г, 74,3 ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (ДМАП) (20 мг, 0,16 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год із суміші відбирають аліквотну пробу й уводять її в ЖХ-МС щоб перевірити перебіг реакції. Після завершення реакції її зупиняють за допомогою 100 мл води й реакційну суміш екстрагують за допомогою 2×150 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари концентрують і очищають за допомогою хроматографії (гексани 95%, EtOAc 5% східчастий градієнтний режим) і одержують метоксиметиламід 4-бромпіридин-2-карбонової кислоти (1) у вигляді в'язкої жовтої олії (10,4 г, вихід 86%) МС ЕР+ 247,02.

Стадія 2: 1-(4-Бромпіридин-2-іл)-4,4-диметоксибутан-1-он (2)

У трьохгорличковій круглодонній колбі, стерилізованій полум'ям, до розчину сполуки (1) (8,86 г, 36,2 ммоль) в 250 мл безводного ТГФ при -70°C (баня із сумішшю ацетон-твердий діоксид вуглецю) повільно, підтримуючи температуру приблизно від -68°C до -70°C, додають реактив Грін'єра, що одержують із диметилацетату бромпропіонового альдегіду (16,5 г, 90,4 ммоль) і стружки Mg (4,39 г, 181 ммоль) у безводному ТГФ (250 мл). Після перемішування при -70°C протягом 2 год реакційну суміш розбавляють за допомогою 200 мл води й видаляють ланню із сухим діоксидом вуглецю. Суміш виливають у ділільну лійку й 3 рази екстрагують етилацетатом (150 мл). Органічні шари поєднують і сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють і одержують в'язку жовту олію (11 г, вихід неочищеного продукту 100%, МС ЕР+258,02).

Стадія 3: 4-(4-Бромпіридин-2-іл)-4-оксобутиральдегід (3)

До розчину 1-(4-бромпіридин-2-іл)-4,4-диметоксибутан-1-ону (2) (неочищена сполука зі стадії 2, 11 г, 38,2 ммоль) в 100 CH_2Cl_2 при кімнатній температурі додають трифтороцтову кислоту (10,9 г, 95,4 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, за-

лишок розчиняють в етилацетаті (150 мл) і 3 рази промивають водою. Органічні шари поєднують, сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (30% EtOAc у гексанах) і одержують 4-(4-бромпіридин-2-іл)-4-оксобутиральдегід (3) у вигляді жовтої олії. (4,16 г, 45%): МС ЕР+ 244,04.

Стадія 4: 4-Бром-2-((1S,2S)-1-[1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (4)

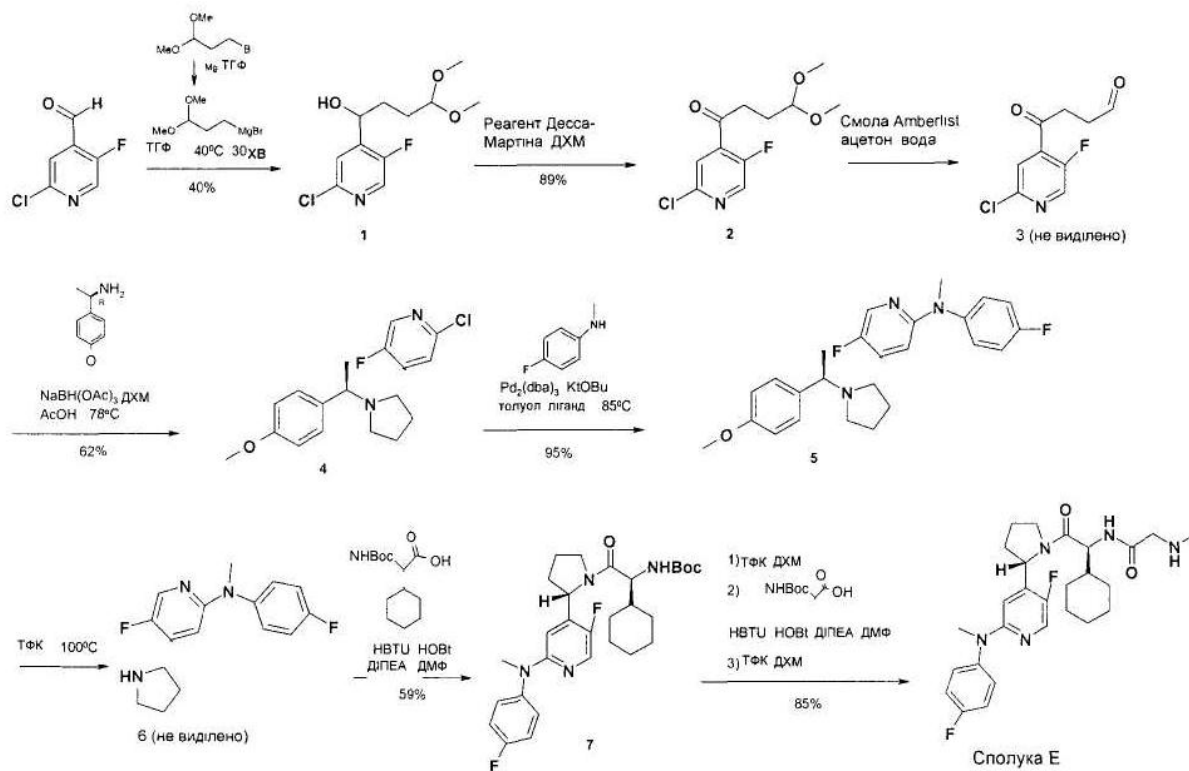
До розчину 4-(4-бромпіридин-2-іл)-4-оксобутиральдегіду (3) (720 мг, 2,97 ммоль) в CH_2Cl_2 при -70°C додають оцтову кислоту (8,93 мг, 0,15 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,58 г, 7,44 ммоль) і (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламін (540 мг, 3,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -70°C протягом 1 год, потім нагрівають до кімнатної температури шляхом видалення бані з льодом і перемішування суміші протягом ще 2 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання води (25 мл), реак-

ційну суміш промивають за допомогою 4×20 мл води. Об'єднані органічні шари концентрують і очищають за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан 70%, EtOAc 30%) і одержують 4-бром-2-((1S,2S)-1-[1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (4) (386 мг, 36% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини: МС ЕР+363,10.

Інші стадії синтезу сполуки D, МС ІЕР 483,27 (M+H)⁺, проводять за методиками синтезу прикладів 1 і 3.

Приклад 5 (S)-N-[(S)-Циклогексил-2-((S)-2-{5-фтор-2-[(4-фторфеніл)-метиламіно]-піридин-4-іл}-піролідин-1-іл)-2-оксоетил]-2-метиламінопропіонамід

Шукану сполуку, нижче у даному винаході позначену як, сполука E, одержують за представленою нижче схемою реакцій:



1-(2-Хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-ол (1)

До розчину Mg (0,71 г, 30 ммоль) у ТГФ (10 мл) додають каталітичну кількість йоду й розчин 3-бром-1,1-диметоксипропану (3,99 г, 21,57 ммоль) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. До розчину 2-хлор-5-фторпіридин-4-карбальдегіду (2,0 г, 12,54 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -30°C додають отриманий вище реактив Грін'єра. Суміш перемішують при цій температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолоджують у бані з льодом, додають насичений розчин NH_4Cl і воду й суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc/гексан: 10% ~

40%) і одержують 1-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-ол (0,81 г, 25%). $\text{M/Z}=264,13[\text{M}+1]$

1-(2-Хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-он (2)

Суспензію 1-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-ол (0,80 г, 3,03 ммоль) і реагент Десса-Мартіна (1,54 г, 3,64 ммоль) у ДХМ (дихлорметан) (20 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Осад відфільтровують. До фільтрату додають воду й суміш екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивають водою, розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc/гексан: 5% ~ 20%) і одержують 1-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-он (0,71 г, 89%).

M/Z=262,10[M+1]

1-(2-Хлор-5-фтор-4-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (4)

До розчину 1-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4,4-диметоксибутан-1-олу (0,71 г, 2,71 ммоль) в ацетоні (15 мл) додають смоли Amberlyst 15 (1,1 г) і воду (0,5 мл). Після механічного струшування при кімнатній температурі протягом 3 год суміш фільтрують. Гранули смоли промивають ацетоном і дихлорметаном. Фільтрат концентрують і одержують 4-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4-оксобутиральдегід (3), що використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Розчин 4-(2-хлор-5-фторпіридин-4-іл)-4-оксобутиральдегіду в дихлорметані (25 мл) охолоджують до -78°C, потім додають триетоксиборогідрид натрію (1,72 г, 8,14 ммоль) і оцтову кислоту (0,2 мл). Після перемішування суміші при цій температурі протягом 30 хв додають R(+)- α -метилбензиламін (0,39 г, 2,57 ммоль) і суміш нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. До суміші додають насичений розчин NaHCO₃ і шари розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном і об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc/гексан: 5% ~ 20%) і одержують 1-(2-хлор-5-фтор-4-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин (0,57 г, 62%). MCBP (мас-спектрометрія високої

роздільної здатності) M/Z=335,1330 [M+1]

(5-Фтор-4-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин-2-іл)-(4-фторфеніл)-метиламін (5)

До розчину 1-(2-хлор-5-фтор-4-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридину (100 мг, 0,30 ммоль) у толуолі (25 мл) додають (4-фторфеніл)-метиламін (48 мг, 0,39 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)-біфеніл (10 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,015 ммоль) і трет-бутоксид калію (84 мг, 0,75 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 85°C протягом 3 год і охолоджують до кімнатної температури. До суміші додають воду й EtOAc. Шари розділяють і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії (EtOAc/гексан: 10% ~ 40%) і одержують (5-фтор-4-((S)-1-[(R)-1-(4-метоксифеніл)-етил]-піролідин-2-іл)-піридин-2-іл)-(4-фторфеніл)-метиламін (120 мг, 95%). M/Z=424,23 [M+1]

Інші стадії синтезу сполуки E, MC IEP 514,30 (M+H)⁺, проводять за методиками синтезу прикладів 1 і 3.

Приклади 6-31

Зазначені нижче сполуки одержують за методиками, аналогічними тим, які використовують у наведених вище прикладах.

Приклад	Назва	+MC IEP (M+H) ⁺
6	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-5-метилтіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	515
7	(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Бензоїл-5-метилоксазол-2-іл)-піролідин-1-іл)-1-циклогексил-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	481
8	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	499
9	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-5-метилтіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	487
10	(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Бензоїлоксазол-2-іл)-піролідин-1-іл)-1-циклогексил-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	485
11	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(2,4-дифторбензоїл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	519
12	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(1H-індол-2-карбоніл)-тіазол-2-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	522
13	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[2-(4-фторфенокси)-піридин-4-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	483,27
14	(S)-N-[(S)-1-((S)-2-{2-[(4-Фторфеніл)-метиламіно]-піридин-4-іл}-піролідин-1-карбоніл)-2-метилпропіл]-2-метиламінопропіонамід	456,27
15	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[2-(4-фторбензоїл)-піридин-4-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	495,27
16	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[2-(5-фторпіридин-2-іламіно)-піридин-4-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	483,28
17	(S)-N-[(S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-{3-фтор-2-[(4-фторфеніл)-метиламіно]-піридин-4-іл}-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	514,29
18	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[3-фтор-2-(4-фторбензоїл)-піридин-4-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	513,26
19	(S)-N-[(S)-2-((S)-2-{2-Аміно-6-[N-(4-фторфеніл)-гідразино]-піридин-4-іл]-піролідин-1-іл)-1-циклогексил-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	512,31
20	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(S)-2-(4-феноксипіридин-2-іл)-піролідин-1-іл]-етил)-2-метиламінопропіонамід	465,3
21	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[6-(4-фторфенокси)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	498,3

Приклад	Назва	+MC IEP (M+H) ⁺
22	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-(4-фторбензоїл)-піридин-2-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	495,3
23	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[6-(4-фторбензоїл)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	510,3
24	(S)-N-[(S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[5-[(4-фторфеніл)-метиламіно]-піридин-3-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	496,3
25	(S)-N-[(S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[4-[(4-фторфеніл)-метиламіно]-піридин-2-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	496,3
26	(S)-N-[(S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[6-[(4-фторфеніл)-метиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	511,3
27	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Фторбензоїл)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-карбоніл)-2-метилпропіл)-2-метиламінопропіонамід	458,2
28	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Фторбензоїл)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-карбоніл)-2-метилпропіл)-2-метиламінопропіонамід	470,2
29	(S)-N-[(S)-1-((S)-2-[6-[(4-Фторфеніл)-метиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-карбоніл)-2-метилпропіл)-2-метиламінопропіонамід	471,3
30	(S)-N-((S)-1-Циклогексил-2-((S)-2-[6-(4-фторфеніламіно)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-метиламінопропіонамід	497,3
31	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Фторфеніламіно)-2-метилпіримідин-4-іл]-піролідін-1-карбоніл)-2-метилпропіл)-2-метиламінопропіонамід	457,3

Для вивчення здатності сполук, запропонованих у даному винаході, зв'язуватися з кишечною, що зв'язує білок BIR3, використовують імуноферментний аналіз і дослідження із застосуванням клітин.

Приклад 32 Імуноферментний аналіз

Сполуки інкубують з білком злиття GST-BIR3 і біотинільованим пептидом SMAC (AVPFAQK) у покритих стрептавідином 96-ямкових планшетах. Для імуноферментного аналізу XIAP BIR3 Smac використовують білок злиття GST-BIR3, що містить амінокислоти 248-358 з XIAP. Для імуноферментного аналізу CIAP1 BIR3 Smac використовують білок злиття GST-BIR3, що містить амінокислоти 259-364 з CIAP1. Після інкубації протягом 30 хв лунки інтенсивно промивають. Вміст білка злиття GST-BIR3, що залишився, визначають за допомогою імуноферментного аналізу, який включає проведення спочатку інкубацію з козячими анти-GST антитілами з наступним промиванням і інкубацією з кон'югованими з лужною фосфатазою анти-козячими антитілами. Сигнал підсилюють за допомогою Attophos (Promega) і зчитують за допомогою Cytofluor при довжині хвилі порушення 450 нм/40 і при довжині хвилі випущення 580 нм. Значення IC₅₀ відповідають концентрації сполуки, при якій сигнал відповідає заміні половини GST-BIR3. Значення IC₅₀ для небіотинільованого Smac дорівнює 400 нМ. Значення IC₅₀ для сполук прикладів 1-4 по даним описаних імуноферментних аналізів перебувають у діапазоні <0,001-10 мкМ.

Приклад 33 Дослідження проліферації клітин

Здатність сполук пригнічувати ріст клітин *in vitro* досліджують за допомогою методики аналізу проліферації клітин без використання радіоактивних сполук CellTiter 96® AQueous (Promega). У цьому аналізі використовують розчини нового тетразолі-свої сполуки [3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-5-(3-карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2H-тетразолію, внутрішньої солі; MTS] і реагенту (феназинметосульфату) PMS, що зв'язує електрони. MTS біологічно відновлюється клітинами у форма-

зан, поглинання якого вимірюють при довжині хвилі 490 нм. Перетворення MTS в розчинний у воді формаган здійснюється ферментами дегідрогеназами, виявленими в метаболічно активних клітинах. Кількість формагану, що утворився, визначене по поглинанню при довжині хвилі 490 нм, прямо пропорційно кількості життєздатних клітин, що перебувають у культурі. Значення IC₅₀ для сполук, описаних у прикладах 1-4 по даним цього аналізу клітин перебувають у діапазоні <0,001-50 мкМ.

Приклад 34 Таблетки 1, що містять сполуки формули (I)

Таблетки описаної нижче сполуки, що містять у якості активного компонента 50 мг однієї зі сполук формули (I), зазначених у наведених вище прикладах 1-4, одержують за стандартною методикою:

Сполука	
Активний компонент	50 мг
Пшеничний крохмаль	60 мг
Лактоза	50 мг
Колоїдний діоксид кремнію	5 мг
Тальк	9 мг
Стеарат магнію	1 мг
Всього	175 мг

Приготування: Активний компонент змішують із частиною пшеничного крохмалю, лактозою й колоїдним оксидом кремнію й суміш пропускають через сито. Ще одну частину пшеничного крохмалю змішують із 5-кратною кількістю води на водяній бані й одержують пасту й отриману спочатку суміш розминають із цією пастою доти, доки не утвориться трохи пластична маса.

Сухі гранули пропускають через сито з комірками розміром 3 мм, змішують із попередньо пропущеною через сито (сито з комірками розміром 1 мм) сумішшю пшеничного крохмалю, що залишився, стеарату магнію й тальку й суміш пресують і одержують трохи двоопуклі таблетки.

Приклад 35 Таблетки 2, що містять сполуки формули (I)

Таблетки, що містять у якості активного компонента 100 мг одної зі сполук формули (I) прикладів 1-4, одержують за наступними стандартними методиками:

Сполука	
Активний компонент	100 мг
Кристалічна лактоза	240 мг
Avicel	80 мг
PVPPXL	20 мг
Aerosil	2 мг
Стеарат магнію	5 мг
Разом	447 мг

Приготування: Активний компонент змішують із носіями й суміш пресують за допомогою таблетуючої машини (Korsch ЕКО, діаметр штампа 10 мм).

Приклад 36 Капсули

Капсули описаної нижче сполуки, що містять у якості активного компонента 100 мг одної зі сполук формули (I), зазначених вище в прикладах 1-4, одержують за стандартними методиками:

Сполука	
Активний компонент	100 мг
Avicel	200 мг
PVPPXL	15 мг
Aerosil	2 мг
Стеарат магнію	1,5 мг
Разом	318,5 мг

Приготування проводять шляхом змішування компонентів і їх введення в капсули із твердого желатину розміру 1.

Термін "активний компонент" при використанні у даному винаході означає сполуки формул (I)-(VII) або їх фармацевтично прийнятні солі, визначені у даному винаході.

Наведені вище кращі варіанти здійснення представлені для ілюстрації об'єму й сутності даного винаходу. З описів, наведених у даному винаході, для фахівців у даній галузі техніки повинні бути очевидні інші варіанти здійснення й приклади. Ці інші варіанти здійснення й приклади входять в об'єм даного винаходу. Тому даний винахід обмежується тільки прикладеною формулою винаходу.