

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012138257/04, 04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
09.02.2010 US 12/702,402

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2014 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.09.2012(86) Заявка РСТ:  
EP 2011/051619 (04.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/098398 (18.08.2011)Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,  
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

**Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)**

(72) Автор(ы):

**БАРТКОВИЦ Дейвид Джозеф (US),  
ЧУ Синьцзи (US),  
ДИН Цинцзи (US),  
ЯН Нань (US),  
ЛЮ Цзиньцзунь (US),  
РОСС Тина Морган (US),  
ЧЖАН Цзин (US),  
ЧЖАН Чжумин (US)**(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОКСАМИДЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, включающей  
хиральный трет-бутиловый эфир [2-(4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-фенил)-этил]-карбаминовой кислоты,

рац-трет-бутиловый эфир (4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-бензил)-карбаминовой кислоты,

этиловый эфир 1-(4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-фенил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты,

1-(4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-фенил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту,

рац-трет-бутиловый эфир 4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты,

метиловый эфир 4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-3-трифторметоксибензойной кислоты,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-трифторметоксибензойную кислоту, метиловый эфир 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-метоксибензойной кислоты,

метиловый эфир 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-фторбензойной кислоты,

метиловый эфир 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-хлорбензойной кислоты,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-хлорбензойную кислоту,

метиловый эфир 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2,5-дифторбензойной кислоты,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2,5-дифторбензойную кислоту,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2,6-дифторбензойную кислоту,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-гидроксибензойную кислоту,

метиловый эфир 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2-фтор-5-метоксибензойной кислоты,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2-фтор-5-метоксибензойную кислоту,

рац-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2-этоксибензойную кислоту,

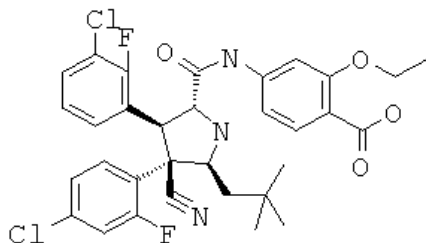
5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-пиразин-2-карбоновую кислоту,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-3-метоксибензойную кислоту, и

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2-трифторметилбензойную кислоту,

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1

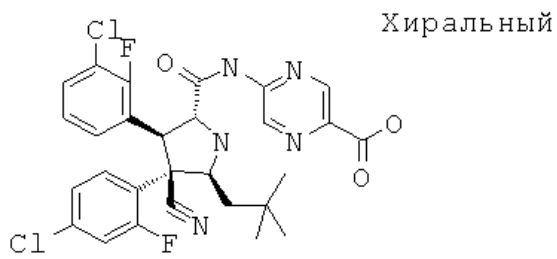


рац-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино]-2-этоксибензойная кислота.

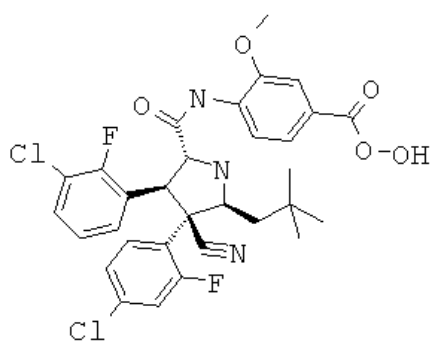
3. Соединение по п.1

RU 2012138257 A

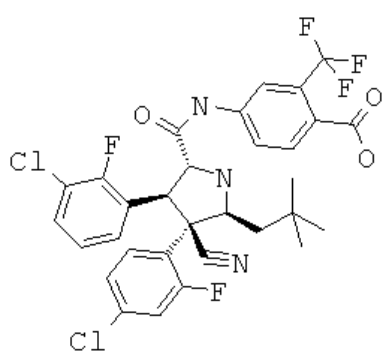
RU 2012138257 A



5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино }-пиразин-2-карбоновая кислота.  
4. Соединение по п.1



4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино }-3-метоксибензойная кислота.  
5. Соединение по п.1



4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино }-2-трифторметилбензойная кислота.

6. Фармацевтический препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-5 вместе с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или носителями.

7. Соединение по любому из пп.1-5, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства.

8. Соединение по любому из пп.1-5, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения рака, предпочтительно солидных опухолей, более предпочтительно опухолей молочной железы, толстой кишки, легких и предстательной железы.

9. Применение соединения по любому из пп.1-5 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака, предпочтительно солидных опухолей, более предпочтительно.