

RU 2703725 C1



(19) RU (11) 2 703 725⁽¹³⁾ C1

(51) МПК
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 305/06 (2006.01)
C07C 305/12 (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01)
C07C 309/15 (2006.01)
C07C 309/19 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 271/28 (2013.01); *C07C 305/06* (2013.01); *C07C 305/12* (2013.01); *C07C 307/06* (2013.01); *C07C 309/19* (2013.01); *C07D 257/04* (2013.01); *C07F 9/38* (2013.01); *C07F 9/4006* (2013.01); *A61K 31/27* (2013.01); *A61K 31/41* (2013.01); *A61K 31/66* (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2016119347, 20.11.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.11.2014

Дата регистрации:
22.10.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.11.2013 US 61/907,320

(45) Опубликовано: 22.10.2019 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.06.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2014/066608 (20.11.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/077451 (28.05.2015)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнёры"

(72) Автор(ы):

БИРД Ричард Л. (US),
ДУОНГ Тьен Т. (US),
ГАРСТ Майкл Е. (US)

(73) Патентообладатель(и):
АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2013/274230 A1, 17.10.2013. US
2013/109866 A1, 02.05.2013. RU 2011151277 A,
27.06.2013.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛКАРБАМАТА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФОРМИЛПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

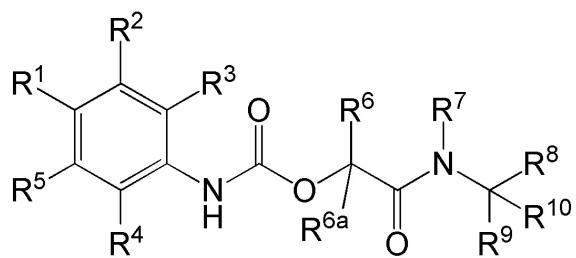
Изобретение относится к соединению, представленному формулой I, его энантиомерам или фармацевтически приемлемым солям, которые обладают действием модулятора N-формилпептидного рецептора 2 (FPR2). В формуле I R¹ представляет собой галоген, фторированный C₁₋₈ алкил или перфторированный C₁₋₈ алкил; R² представляет

собой H; R³ представляет собой H; R⁴ представляет собой H; R⁵ представляет собой H; R⁶ представляет собой H, C₁₋₈ алкил или -CH₂C₆-10арил; R^{6a} представляет собой H; R⁷ представляет собой H или C₁₋₈ алкил; R⁸ представляет собой H; R⁹ представляет собой H; R¹⁰ представляет собой -(CH₂)_nOR¹⁶, -(CH₂)_nS(O)₂OH, -(CH₂)_nC(O)R¹⁷, -

RU 2703725 C1

$(CH_2)_nOS(O)_2OH$, $-(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$, $-(CH_2)_nP(O)(OC_{1-6}\text{ алкил})_2$ или гетероцикл, где гетероцикл представляет собой ароматическоеmonoциклическое 5-6-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота; R^{16} представляет собой Н или $-C(O)(C_{1-8}\text{ алкил})$; R^{17} представляет собой OH или $-OC_{1-8}\text{ алкил}$; R^{18} выбран из группы, состоящей из Н, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}\text{ алкил})_2$; R^{19} представляет собой Н и n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Изобретение относится также к промежуточным соединениям, используемым для получения

соединений формулы I, фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы I, и к применению указанных соединений для лечения состояния, облегаемого модуляцией FPR2. 4 н. и 7 з.п. ф-лы, 1 ил., 4 табл., 9 пр.



формула I

RU 2703725 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY(19) RU (11) 2 703 725⁽¹³⁾ C1

- (51) Int. Cl.
C07C 271/28 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
C07C 305/06 (2006.01) *A61K 31/66* (2006.01)
C07C 305/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01)
C07C 309/15 (2006.01)
C07C 309/19 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 271/28 (2013.01); *C07C 305/06* (2013.01); *C07C 305/12* (2013.01); *C07C 307/06* (2013.01); *C07C 309/19* (2013.01); *C07D 257/04* (2013.01); *C07F 9/38* (2013.01); *C07F 9/4006* (2013.01); *A61K 31/27* (2013.01); *A61K 31/41* (2013.01); *A61K 31/66* (2013.01)

(21)(22) Application: 2016119347, 20.11.2014

(24) Effective date for property rights:
20.11.2014Registration date:
22.10.2019

Priority:

(30) Convention priority:
21.11.2013 US 61/907,320

(45) Date of publication: 22.10.2019 Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: 21.06.2016

(86) PCT application:
US 2014/066608 (20.11.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/077451 (28.05.2015)Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov
i partnery"

(72) Inventor(s):

BIRD Richard L. (US),
DUONG Ten T. (US),
GARST Majkl E. (US)(73) Proprietor(s):
ALLERGAN, INC. (US)

(54) PHENYLCARBAMATE DERIVATIVES AS FORMYL PEPTIDE RECEPTOR MODULATORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

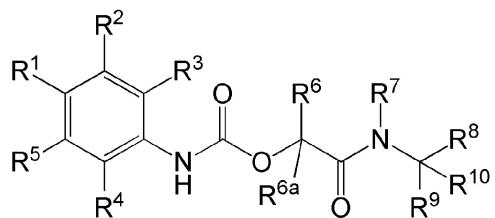
SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I, enantiomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof, having the action of a modulator of N-formylpeptide receptor 2 (FPR2). In formula IR¹ is halogen, fluorinated C₁₋₈ alkyl or perfluorinated C₁₋₈ alkyl; R² is H; R³ is H; R⁴ is H; R⁵ is H; R⁶ is H, C₁₋₈ alkyl or -CH₂C₆₋₁₀aryl; R^{6a} is H; R⁷ is H or C₁₋₈ alkyl; R⁸ is H; R⁹ is H; R¹⁰ is -(CH₂)_nOR¹⁶,-(CH₂)_nS (O)₂OH, -(CH₂)_nC(O)R¹⁷, -(CH₂)_nOS (O)₂OH, -(CH₂)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CH₂)_nP(O)(OC₁₋₆ alkyl)₂ or heterocycle, where the heterocycle is aromatic monocyclic 5-6-member ring containing at least one heteroatom selected from nitrogen; R¹⁶ is H or -C(O) (C₁₋₈ alkyl); R¹⁷ is OH or -OC₁₋₈ alkyl; R¹⁸ is selected from a group consisting of H, -C(O)R¹⁷ and -S (O)₂N(C₁₋₈ alkyl)₂; R¹⁹ represents H and n equals 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8.

RU

2 7 0 3 7 2 5

C 1

R U 2 7 0 3 7 2 5 C 1



formula I

EFFECT: invention also relates to intermediate compounds used to produce compounds of formula I, a pharmaceutical composition containing compounds of formula I, and use of said compounds for treating a condition facilitated by modulating FPR2.

11 cl, 1 dwg, 4 tbl, 9 ex

R U 2 7 0 3 7 2 5 C 1

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/907320, поданной 21 ноября 2013 года, содержание которое полностью включено в настоящее описание посредством данной ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к производным N-фенилкарбамата, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, а также к применению их как фармацевтических средств в качестве модуляторов N-формилпептидного рецептора 2 (FPR2). В частности настоящее изобретение относится 10 к применению указанных соединений и их фармацевтических композиций для лечения заболеваний, связанных с модуляцией FPR2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семейство формилпептидных рецепторов (FPR) относится к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), содержащих семь трансмембранных доменов. У

15 человека указанное семейство включает 3 члена, при этом один из членов данного семейства-FPR2 (также известный как FPRL-1, ALXA4), в основном экспрессируется в воспалительных клетках, таких как моноциты и нейтрофилы, а также в Т-клетках; и было показано, что он играет важную роль в миграции лейкоцитов при воспалении и патологиях у человека (Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. Pharmacological Reviews 2006; 58: 463-519). FPR2 является исключительно разнородным рецептором, который реагирует на множество структурно различных экзогенных и эндогенных лигандов, включая сывороточный амилоид А (SAA), вариант хемокина sCK β 8-1, нейропротективный пептид гуманин,

25 противовоспалительный эйказаноид липоксин A4 (LXA4) и модулируемый глюкокортикоидами белок аннексии A1 (Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. Pharmacological Reviews 2006; 58: 463-519). Было показано, что FPR2 преобразует противовоспалительное действие полученного из

30 арахидоновой кислоты липоксина A4 (LXA4) во многих системах и играет ключевую роль в прекращении воспаления (Dufton N, Perretti M. Therapeutic anti-inflammatory potential of formyl peptide receptor agonists. Pharamcology & Therapeutics 2010; 127: 175-188). Мыши с заблокированным FPR2 демонстрируют избыточное воспаление при болезненных состояниях, что и предполагается биологической ролью данного рецептора (Dufton N,

35 Hannon R, Brancalione V, Dalli J, Patel HB, Gray M, D'Aquisto F, Buckingham JC, Perretti M, Flower RJ. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: Ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. Journal of Immunology 2010; 184: 2611-2619. Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC. Leukocyte recruitment in the brain in sepsis: involvement of the annexinI FPR2/ALX anti-inflammato

40 r system. FASEB 2012; 26: 1-13).

Было показано, что активация FPR2 липоксином A4 или его аналогами и белком Аннексии I приводит к противовоспалительной активности путем стимуляции активного прекращения воспаления, которое включает ингибирование полиморфоядерных нейтрофилов (ПМН) и миграцию эозинофилов, а также стимуляции миграции моноцитов, 45 позволяющей осуществить клиренс апоптотических клеток из места воспаления невоспалительным путем (Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC. Leukocyte recruitment in the brain in sepsis: involvement of the annexinI FPR2/ ALX anti-inflammatory system. FASEB 2012; 26: 1-13, Maderna P, Cottell DC, Toivonen T,

Dufton N, Dalli J, Perretti M, Godson C. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB* 2010; 24: 4240-4249). Кроме того, было показано, что FPR2 ингибирует цитотоксичность натуральных киллеров (НК) и стимулирует активацию Т-клеток, что дополнительно способствует подавлению повреждающих ткани воспалительных сигналов.

Было показано, что взаимодействие FPR2 с LXA4 и Аннексином является благоприятным на экспериментальных моделях воспаления кожи, ангиогенеза, миграции эпителиальных клеток, эдемы, алопеции, ишемии-реперфузии и воспаления глаз, такого как вызванный эндотоксинамиuveit и заживление раны роговицы. (Reville K, Cream

- 10 JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes Mysoin II A and Cdc42 in macrophages: Implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *Journal of Immunology* 2006; 176: 1878-1888; Serhan C. Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annual reviews of Immunology* 2007; 25: 101-137.; Medeiros R, Rodrigues GB, Figueiredo CP, Rodrigues EB, Grumman A Jr,
- 15 Menezes-de-Lima O Jr, Passos GF, Calixto JB. Molecular mechanisms of topical anti-inflammatory effects of lipoxin A(4) in endotoxin-induced uveitis. *Molecular Pharmacology* 2008; 74: 154-161; Gronert K, Maheshwari N, Khan N, Hassan IR, Dunn M, Schwartzmann ML. A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathways in promoting epithelial wound healing and host defense. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 15267-15278; Gronert K. Lipoxins in the eye and their role 20 in wound healing. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty Acids*. 2005; 73: 221-229); Takano T, Fiore S, Maddox JF, Brady HR, Petasis NA, Serhan CN. Asprin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. *Journal of Experimental Medicine* 1997; 185: 1693-1704.; Leoni G, Alam A, Neumann PA, Lambeth JD, Cheng G, McCoy J, Hilgarth RS, Kundu K, Murthy N, Kusters 25 D, Reutelingsperger C, Perretti M, Parkos CA, Neish AS, Nusrat A. Annexin A1, formyl peptide receptor, and NOX1 orchestrate epithelial repair. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:443-54; Leedom A, Sullivan AB, Dong B, Lau D, Gronert K. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. *American Journal of Pathology* 2010; 176: 74-84; Tsuruki T, Takahata K, Yoshikawa M. Mechanism of the protective 30 effect of intraperitoneally administered agonists for formyl peptide receptors against chemotherapy-induced alopecia. *Biosci Biotechnology Biochemistry*. 2007; 71: 1198-202).

Фармацевтическое применение липоксина А4 и его аналогов затруднено исходными физико-химическими свойствами природного полиолефинового продукта.

- Следовательно, низкомолекулярные противовоспалительные агонисты FPR2 будут 35 оказывать весьма разнообразные лечебные эффекты при воспалительных заболеваниях, включая воспалительные заболевания глаз. Адресное воздействие на FPR2 также будет иметь преимущество в виде ослабленных побочных эффектов по сравнению с противовоспалительными агентами более широкого действия, такими как стероиды или НПВП, обладающими значительными побочными эффектами, такими как повышенное ВГД и задержка заживления раны глаза. В дополнение к воспалительным 40 клеткам, мигрирующим в ткани глаза, FPR2 также экспрессируется в тканях глаза в роговице и задней камере.

Адресное воздействие на FPR2 также будет иметь преимущество при заживлении кожных ран с учетом его активной противовоспалительной и восстанавливающей 45 эпителий роли. Кроме того, было показано, что при некоторых заболеваниях кожи имеет место аномальная экспрессия LL37, провоспалительного кателицидина, который, как было показано, является естественным лигандом FPR2. При хроническом воспалительном заболевании розацеа имеет место повышенная экспрессия LL37, и

считается, что он играет ключевую роль в патогенезе данного заболевания (Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nature Medicine. 2007; 13: 975-80).

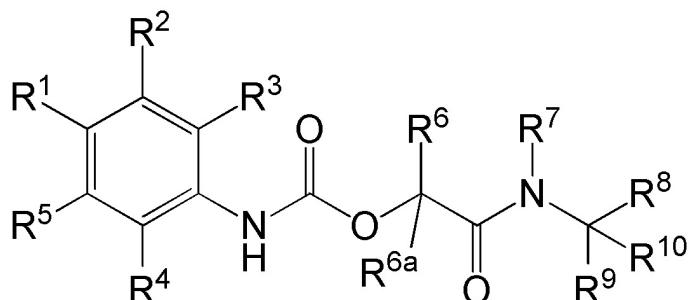
5 Таким образом, FPR2 представляет собой важную новую молекулярную модель для разработки новых терапевтических агентов, способствующих устраниению воспаления, при заболеваниях или состояниях с избыточными воспалительными реакциями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Была обнаружена группа производных N-фенилкарбамата, являющихся активными 10 и селективными модуляторами FPR2. Как таковые, соединения, описанные в настоящей заявке, подходят для применения для лечения широкого ряда заболеваний, связанных с модуляцией рецептора FPR2. Термин «модулятор» в контексте настоящей заявки включает, без ограничения: агонист, антагонист, обратный агонист, обратный антагонист, частичный агонист и частичный антагонист рецептора.

15 В настоящем изобретении описаны соединения Формулы I, которые обладают биологической активностью в отношении рецептора FPR2. Соединения согласно настоящему изобретению, таким образом, подходят для применения в медицине, например, для лечения людей, страдающих заболеваниями и состояниями, которые облегчает модуляция FPR2.

20 Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение, представленное Формулой I:



30 Формула I,

где:

35 R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил, галоген, $NR^{11}R^{12}$, фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}$, $-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$;

40 R^2 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил, галоген, $NR^{11}R^{12}$, фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$,

45 R^3 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил, галоген, $NR^{11}R^{12}$,

фторированный С₁₋₈ алкил, перфорированный С₁₋₈ алкил, -S(O)_mR¹³-C(O)R¹⁴ или -OR¹⁵;

5 R⁴ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно

замещенный С₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил, галоген, NR¹¹R¹²,

фторированный С₁₋₈ алкил, перфорированный С₁₋₆ алкил, -S(O)_mR¹³-C(O)R¹⁴ или -OR¹⁵;

10 R⁵ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно

замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил, галоген, NR¹¹R¹²,

фторированный С₁₋₈ алкил, перфорированный С₁₋₈ алкил, -S(O)_mR¹³-C(O)R¹⁴ или -OR¹⁵;

15 R⁶ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно

замещенный гетероцикл, -(CH₂)_pCOOH, -(CH₂)_p-NH₂, -(CH₂)_p-OH, -(CH₂)_p-SH, -

(CH₂)_p-CONH₂, -(CH₂)_p-CONH₂, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)_pSCH₃, -(CH₂)_pNH-C(=NH)(NH₂) или

-CH₂C₆₋₁₀арил, где указанный -С₆₋₁₀арил является необязательно замещенным;

20 R^{6a} представляет собой Н или необязательно замещенный С₁₋₈ алкил;

R⁷ представляет собой Н или необязательно замещенный С₁₋₈ алкил;

R⁸ представляет собой Н;

25 R⁹ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно

замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил;

R¹⁰ представляет собой -(CH₂)_nOR¹⁶, -(CH₂)_nS(O)₂OH, -(CH₂)_nC(O)R¹⁷, -(CH₂)_nOS

30 (O)₂OH, -(CH₂)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CH₂)_nP(O)(OC₁₋₆ алкил)₂, -(CH₂)_nP(O)(OC₁₋₆ алкил)OH, -(CH₂)_nP(O)(OH)₂ или необязательно замещенный гетероцикл;

R¹¹ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно

замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил;

R¹² представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил или необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил;

40 R¹³ представляет собой Н, необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил, OH или необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил;

45 R¹⁴ представляет собой необязательно замещенный С₁₋₈ алкил, необязательно

замещенный С₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный С₆₋₁₀ арил, необязательно замещенный С₃₋₈ циклоалкенил или -OR¹⁵;

R^{15} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^{16} представляет собой H, $-C(O)(C_{1-8}$ алкил) или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

⁵ R^{17} представляет собой OH, $-OC_{1-8}$ алкил или C_{1-8} алкил;

R^{18} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-8} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкенила, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}$ алкил)₂;

R^{19} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-8} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила или необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкенила, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}$ алкил)₂;

р равен 1, 2 или 3;

н равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

²⁰ м равен 0, 1 или 2;

при этом

каждый C_{1-8} алкильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OC_{1-8}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, амино, гетероцикла, C_{6-10} арила, карбоновой кислоты, фосфоновой кислоты, сульфокислоты, фосфорной кислоты, нитро, амида, сульфонамида, сложного эфира карбоновой кислоты и кетона;

²⁵ каждый C_{3-8} циклоалкильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, сульфонамида, нитро, $-OC_{1-8}$ алкила, $-SC_{1-8}$ алкильных групп, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8} циклоалкила;

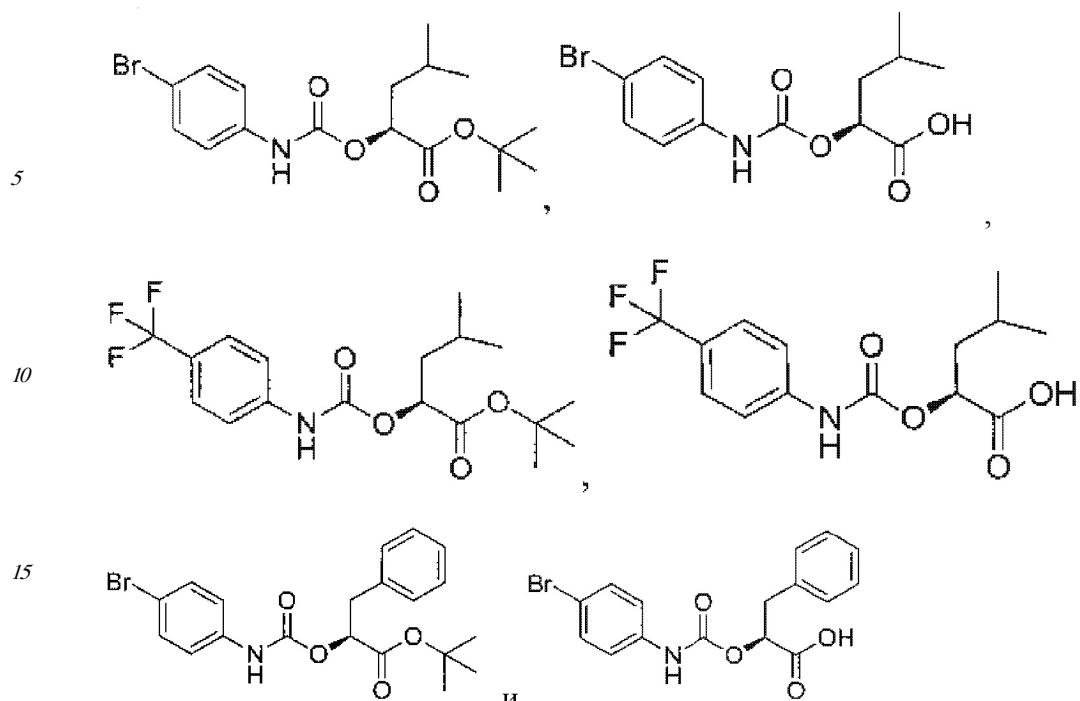
каждый гетероциклический заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OC_{1-8}$ алкила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, нитро, $-SC_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8} циклоалкила;

³⁵ каждый C_{6-10} арильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, сульфонамида, карбоновой кислоты, C_{1-8} алкилкарбоксилата (сложный эфир), амида, нитро, $-OC_{1-6}$ алкила, $-SC_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино и C_{3-8} циклоалкила; и

⁴⁰ каждый C_{3-8} циклоалкенильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, нитро, $-OC_{1-6}$ алкила, $-SC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8} циклоалкила;

⁴⁵ или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения; или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



Термин «алкил» в контексте настоящей заявки относится к насыщенным, 20 моновалентным или бивалентным углеводородным группам, имеющим линейную или разветвленную структуру или их комбинации, и содержащим от 1 до 8 атомов углерода; при этом одна метиленовая ($-\text{CH}_2-$) группа алкильной группы может быть заменена на 25 кислород, серу, сульфоксид, $-\text{N}(\text{R}^{\text{X}})$ - (где R^{X} представляет собой H , OH или необязательно замещенный C_{1-8} алкил), карбонил, карбоксил, сульфонил, сульфат, сульфонат, амид, 30 сульфонамид, бивалентный C_{3-8} циклоалкил, бивалентный гетероцикл или бивалентную арильную группу. Алкильные группы могут содержать один или более хиральных центров. Алкильные группы могут быть независимо замещены одним или более атомами галогена, гидроксильными группами, $-\text{OC}_{1-8}$ алкильными группами, циклоалкильными 35 группами, аминогруппами, гетероциклическими группами, арильными группами, карбоксильными группами, группами фосфоновой кислоты, группами сульфокислоты, группами фосфорной кислоты, нитрогруппами, амидными группами, сульфонамидными группами, сложноэфирными группами и/или кетоновыми группами.

Термин «циклоалкил» в контексте настоящей заявки относится к моновалентной 35 или бивалентной группе, состоящей из 3-8 атомов углерода, полученной из насыщенного циклического углеводорода. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Циклоалкил может быть независимо замещен одним или более атомами галогена, сульфонил- C_{1-8} алкильными группами, сульфоксид- C_{1-8} алкильными 40 группами, сульфонамидными группами, нитрогруппами, $-\text{OC}_{1-8}$ алкильными группами, $-\text{SC}_{1-8}$ алкильными группами, $-\text{C}_{1-8}$ алкильными группами, кетоновыми группами, алкиламиногруппами, аминогруппами, арильными группами, C_{3-8} циклоалкильными 45 группами и/или гидроксильными группами.

Термин «циклоалкенил» в контексте настоящей заявки относится к моновалентной или бивалентной группе, состоящей из 3-8 атомов углерода, полученной из насыщенного 45 циклоакрила, содержащего по меньшей мере одну двойную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Циклоалкенильные группы могут быть независимо замещены одним или более атомами галогена,

сульфонильными группами, сульфоксидными группами, нитрогруппами, -OC₁₋₆ алкильными группами, -SC₁₋₆ алкильными группами, -C₁₋₆ алкильными группами, кетоновыми группами, алкиламиногруппами, аминогруппами, арильными группами, C₃₋₈ циклоалкильными группами и/или гидроксильными группами.

⁵ Термин «галоген» в контексте настоящей заявки относится к атому фтора, хлора, брома, йода.

Термин «гетероцикл» в контексте настоящей заявки относится к 3-10-членному кольцу, которое может быть ароматическим или неароматическим, насыщенным или ¹⁰ ненасыщенным, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота, серы или комбинаций по меньшей мере двух указанных гетероатомов, прерывающий структуру карбоциклического кольца. Структура гетероциклического кольца может быть прервана C=O; гетероатомы S и N могут быть окислены.

Гетероциклы могут быть моноциклическими или полициклическими. Фрагменты ¹⁵ гетероциклического кольца могут быть замещены одним или более атомами галогена, сульфонильными группами, сульфоксидными группами, нитрогруппами, -OC₁₋₈ алкильными группами, -SC₁₋₈ алкильными группами, -C₁₋₈ алкильными группами, кетоновыми группами, алкиламиногруппами, аминогруппами, арильными группами, C₃₋₈ циклоалкильными группами и/или гидроксильными группами.

²⁰ Термин «арил» в контексте настоящей заявки относится к органическому фрагменту, полученному из ароматического углеводорода, состоящего из кольца, содержащего 6-10 атомов углерода, путем удаления одного атома водорода. Арил может быть замещен одним или более атомами галогена, сульфонил-C₁₋₈ алкильными группами,

²⁵ сульфоксид-C₁₋₈ алкильными группами, сульфонамидными группами, карбоксигруппами, C₁₋₈ алкилкарбоксилатными (сложноэфирными) группами, амидными группами, нитрогруппами, -OC₁₋₆ алкильными группами, -SC₁₋₈ алкильными группами, -C₁₋₈ алкильными группами, кетоновыми группами, алкиламиногруппами, аминогруппами, C₃₋₈ циклоалкильными группами и/или гидроксильными группами.

³⁰ Арилы могут быть моноциклическими или полициклическими.

Термин «гидроксил» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-OH».

Термин «карбонил» в контексте настоящей заявки представляет собой группу ³⁵ формулы «-C(O)-».

Термин «кетон» в контексте настоящей заявки представляет собой органическое соединение, содержащее карбонильную группу, связанную с атомом углерода, такую как -C(O)R^x, где R^x может представлять собой алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл, определенные выше.

⁴⁰ Термин «сложный эфир» в контексте настоящей заявки представляет собой органическое соединение, содержащее карбонильную группу, связанную с атомом углерода, такую как -C(O)OR^x, где R^x может представлять собой алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл, определенные выше.

Термин «амин» в контексте настоящей заявки представляет собой группу ⁴⁵ формулы «-NR^xR^y», где R^x и R^y могут быть одинаковыми или независимо представлять собой H, алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл, определенные выше.

Термин «карбоксил» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-C(O)O-».

Термин «сульфонил» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-SO₂-».

Термин «сульфат» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-OS(O)₂O-».

⁵ Термин «сульфонат» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-S(O)₂O-».

Термин «карбоновая кислота» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-C(O)OH».

¹⁰ Термин «нитро» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-NO₂».

Термин «амид» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-C(O)NR^XR^Y», где R^X и R^Y могут быть одинаковыми или независимо представлять собой H, алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл, определенные выше.

¹⁵ Термин «сульфонамид» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-S(O)₂NR^XR^Y», где R^X и R^Y могут быть одинаковыми или независимо представлять собой H, алкил, арил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл, определенные выше.

²⁰ Термин «сульфоксид» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-S(O)-».

Термин «фосфоновая кислота» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-P(O)(OH)₂».

²⁵ Термин «фосфорная кислота» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-OP(O)(OH)₂».

Термин «сульфокислота» в контексте настоящей заявки представляет собой группу формулы «-S(O)₂OH».

Формула «H» в контексте настоящей заявки представляет собой атом водорода.

³⁰ Формула «O» в контексте настоящей заявки представляет собой атом кислорода.

Формула «N» в контексте настоящей заявки представляет собой атом азота.

Формула «S» в контексте настоящей заявки представляет собой атом серы.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению представляют собой:
трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино}ацетат;

³⁵ трет-Бутил-{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}ацетат;

трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](метил)амино}ацетат;

⁴⁰ (2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)(метил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

Диэтил-{[(2S)-4-метил-2-({[4-(Трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}метил)fosfonat;

(2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4-Метил-1-оксопентан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

⁴⁵ (2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

Диэтил-{[(2S)-2-{[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино}метил)fosfonat;

- трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](пропил)амино}ацетат;
- трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}ацетат;
- 5 трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](этил)амино}ацетат;
- трет-Бутил-{Метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}ацетат;
- 10 трет-Бутил-{Этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}ацетат;
- (2S)-4-Метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (2B)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 15 (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 20 2-{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино} этилацетат;
- {[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино}уксусную кислоту;
- {[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусную кислоту;
- 25 {[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](метил)амино}уксусную кислоту;
- {[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](пропил)амино}уксусную кислоту;
- {[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино}уксусную кислоту;
- 30 {[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](этил)амино}уксусную кислоту;
- {Метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусную кислоту;
- 35 {Этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусную кислоту;
- (2S)-4-Метил-1-{метил[2-(сульфоокси)этил]амино}-1-оксопентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- {(2S)-4-метил-2-[{[(4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил]окси]пентаноил}амино)40 метансульфоновую кислоту;
- трет-Бутил-[{(2S)-4-метил-2-[{[(4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил]окси}пентаноил](пропил)амино]ацетат;
- трет-Бутил-(изопропил{(2S)-4-метил-2-[{[(4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил]окси]пентаноил}амино)ацетат;
- 45 (1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

- (1S)-1-[(2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}амино)карбонил]-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- трет-Бутил-{[(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]амино}ацетат;
- 5 (1S)-1-бензил-2-оксо-2-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]этиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- трет-Бутил-{[(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил](метил)амино}ацетат;
- 10 [(2S)-4-метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил}окси]пентаноил} (пропил)амино]уксусную кислоту;
- (Изопропил{(2S)-4-метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил}окси} пентаноил}амино)уксусную кислоту;
- (1S)-1-{{(2-аминоэтил)амино}карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- 15 {[{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]амино}уксусную кислоту;
- {[(2S)-2-{{[4-(Бромфенил)амино]карбонил}окси}-3-фенилпропаноил]}(метил)амино} уксусную кислоту; и
- (1S)-1-{{(2-{{(Диметиламино)сульфонил]амино}этил)амино}карбонил}-3-
- 20 метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты.
- Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению представляют собой:
- (S)-трет-Бутил-2-((4-бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентаноат;
- (2S)-2-{{[4-(Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентановую кислоту;
- трет-Бутил-(2S)-4-метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси}пентаноат;
- 25 (2S)-4-Метил-2-{{[4-(Трифторметил)фенил]карбамоил}окси}пентановую кислоту;
- трет-Бутил-(2S)-2-{{[4-бромфенил]амино}карбонил}окси)-3-фенилпропаноат; и
- (2S)-2-{{[4-бромфенил]амино}карбонил}окси)-3-фенилпропановую кислоту.
- Некоторые соединения Формулы I и некоторые из их промежуточных соединений
- 30 содержат в своей структуре по меньшей мере один центр асимметрии. Указанный центр асимметрии может находиться в R- или S-конфигурации, причем указанное обозначение R и S используют в соответствии с правилами, описанными в издании Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.
- Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям или комплексам, которые сохраняют требуемую биологическую активность определенных выше
- 35 соединений и оказывают минимальное нежелательное токсикологическое действие или не оказывают его вовсе. Указанные «фармацевтически приемлемые соли» согласно настоящему изобретению включают терапевтически активные, нетоксичные формы солей оснований или кислот, которые способны образовывать соединения Формулы I.
- 40 Форма соли присоединения кислоты соединения Формулы I, которая встречается в свободной форме в виде основания, может быть получена путем воздействия на свободное основание подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и подобные; или органическая кислота, такая как,
- 45 например, уксусная кислота, гидроксиусусная кислота, пропановая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, щавлевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоевая кислота,

лимонная кислота, метилсульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, муравьиная и подобные (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

- 5 Форма соли присоединения основания соединения Формулы I, которая встречается в своей кислотной форме, может быть получена путем воздействия на кислоту подходящим основанием, таким как неорганическое основание, например, гидроксид натрия, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид кальция, аммиак и подобные; или органическим основанием, таким как, например, L-Аргинин, этаноламин, бетаин, 10 бензатин, морфолин и подобные. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Соединения согласно настоящему изобретению показаны для применения для лечения или предотвращения состояний, при которых вероятен компонент, вовлекающий N-формилпептидный рецептор 2.

- 15 В другом варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с модуляцией N-формилпептидного рецептора 20 2.

Такие способы могут быть осуществлены, например, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению.

- 25 Терапевтическое применение модуляторов N-формилпептидного рецептора 2 относится к воспалительным заболеваниям и состояниям глаз, включая, без ограничения, сухую и влажную форму возрастной макулярной дегенерации (ВМД),uveit, синдром сухого глаза, кератит, аллергические заболевания и состояния глаз, затрагивающие заднюю камеру глаза, такие как макулопатии и дегенеративные изменения сетчатки, 30 включая неэксудативную форму возрастной макулярной дегенерации, эксудативную форму возрастной макулярной дегенерации, хориоидальную неоваскуляризацию, диабетическую ретинопатию (пролиферативную), ретролентальную фиброплазию (РЛФ), острую макулярную нейроретинопатию, центральную серозную хориоретинопатию, кистозный макулярный отек и диабетический макулярный отек; 35 инфекционный кератит, герпетический кератит, ангиогенез роговицы, лимфо-ангигенез, ретинит, хориоидит, такой как острая мультифокальная плацоидная пигментная эпителиопатия, болезнь Бехчета, дробьевидная хориоретинопатия, инфекционный (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез, токсоплазмоз), среднийuveit (парспланит), мультифокальный хориоидит, синдром множественных переходящих белых точек 40 (mewds), саркоидоз глаз, задний склерит, серпигинозный хориоидит, субретинальный фиброз и увеальный синдром, синдром Фогта-Коянаги-Харада; сосудистые заболевания/ эксудативные заболевания, такие как окклюзионные поражения артерий сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, кистозный макулярный отек, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, окклюзия ветви вены сетчатки, гипертонические 45 изменения глазного дна, окулярный ишемический синдром, микроаневризмы артерий сетчатки, болезнь Коутса, парофовеальная телеангиэктомия, окклюзия вены половины сетчатки, папиллофлебит, окклюзия центральной артерии сетчатки, окклюзия ветви артерии сетчатки, болезнь сонной артерии (БСА), васкулит сетчатки по типу «иней на

- ветвях дерева» (англ. «frosted branch angiitis»), серповидно-клеточная ретинопатия и другие гемоглобинопатии, ангиоидные полосы сетчатки, семейная экссудативная витреоретинопатия и болезнь Илза; травматические/хирургические состояния, такие как симпатическая офтальмия,uveальная болезнь сетчатки, отслоение сетчатки, травма,
- 5 послеоперационное заживление раны роговицы, воспаление после хирургического удаления катаракты, состояния, вызванные лазером, состояния, вызванные фотодинамической терапией, фотокоагуляцией, недостаточной перфузией во время хирургической операции, радиационная ретинопатия и ретинопатия, вызванная транспланацией костного мозга; пролиферативные заболевания, такие как
- 10 пролиферативная витреоретинопатия и эпиретинальная мембрана, и пролиферативная диабетическая ретинопатия; инфекционные заболевания, такие как гистоплазмоз глаз, токсокариаз глаз, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (СПГГ), эндофталмит, токсоплазмоз, заболевания сетчатки, связанные с ВИЧ-инфекцией, хориоидальная болезнь, связанная с ВИЧ-инфекцией,uveальная болезнь, связанная с ВИЧ-инфекцией,
- 15 вирусный ретинит, острый некроз сетчатки, прогрессирующий некроз наружных слоев сетчатки, грибковые заболевания сетчатки, сифилис глаза, туберкулез глаза, диффузный односторонний подострый нейроретинит и миаз; генетические заболевания, такие как пигментная дистрофия сетчатки, системные заболевания с ассоциированными дистрофиями сетчатки, врожденная стационарная ночная слепота, дистрофия колбочек,
- 20 болезнь Штаргардта и желтопятнистая абиотрофия сетчатки, болезнь Беста, паттерн-дистрофия пигментного эпителия сетчатки, расслоение сетчатки, связанное с X-хромосомой, дистрофия глазного дна Сорсби, доброкачественная концентрическая макулопатия, кристаллическая дистрофия Биетти и эластичная псевдоксантома; разрывы/перфорации сетчатки, такие как отслойка сетчатки, разрыв сетчатки и
- 25 гигантский разрыв сетчатки; опухоли, такие как болезнь сетчатки, связанная с опухолями, врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, заднеувеальная меланома, хориоидальная гемангиома, хориоидальная остеома, хориоидальный метастаз, комбинированная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, ретинобластома, вазопролиферативные опухоли глазного дна, астроцитома сетчатки
- 30 и внутриглазные лимфоидные опухоли; и различные другие заболевания, поражающие заднюю часть глаза, такие как точечная внутренняя хориоидопатия, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, миопическая атрофия сетчатки и острый ретинальный пигментный эпителит, системные воспалительные заболевания, такие как инсульт,ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания
- 35 дыхательных путей, ретровирусные инфекции, опосредованные ВИЧ, сердечнососудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, нейровоспаление, неврологические заболевания, болевые и иммунологические расстройства, астма, аллергические заболевания, воспаление, системная красная волчанка, псориаз, заболевания ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера, артрит, сепсис,
- 40 воспалительное заболевание кишечника, кахексия, стенокардия, послеоперационное воспаление роговицы, блефарит, дисфункция мейбомиевых желез; воспаление кожи и заболевания кожи, включая, без ограничения, заживление кожной раны, гипертрофические рубцы, келоиды, ожоги, розацеа, атопический дерматит, акне, псориаз, себорейный дерматит, актинический кератоз, базальноклеточную карциному,
- 45 плоскоклеточную карциному, меланому, обыкновенные бородавки, фотостарение, фотоповреждение, меланоз, поствоспалительную гиперпигментацию, нарушения пигментации, алопеции, рубцовой и нерубцовой форм; бородавки, фотостарение, ревматоидный артрит и связанные воспалительные заболевания, алопеция, глаукома,

окклюзия ветвей вен, вителлиформная макулярная дистрофия Беста, пигментная дистрофия сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) и любое другое дегенеративное заболевание фоторецепторов или пигментного эпителия сетчатки (Perretti, Mauro et al. Pharmacology & Therapeutics 127 (2010) 175-188).

- 5 Соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения для лечения млекопитающих, в том числе человека, с целым рядом состояний и заболеваний, которые облегчает модуляция N-формилпептидного рецептора 2, включая, без ограничения, лечение сухой и влажной форм возрастной макулярной дегенерации (ВМД), синдрома сухого глаза, кератита, аллергического заболевания глаз, инфекционного кератита,
- 10 герпетического кератита, ангиогенеза роговицы, лимфо-ангиогенеза, ретинита, хориоидита, острой мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии, болезни Бехчета, послеоперационного заживления раны роговицы, воспаления после хирургического удаления катаракты, увеита, диабетической ретинопатии (пролиферативной), ретролентальной фиброплазии (РЛФ), диабетического макулярного отека, окклюзии вен сетчатки, кистозного макулярного отека, глаукомы, окклюзии ветки вены сетчатки, вителлиформной макулярной дистрофии Беста, пигментной дистрофии сетчатки, пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) и любого другого дегенеративного заболевания фоторецепторов или пигментного эпителия сетчатки; а также воспаления кожи и заболеваний кожи, включая, без ограничения, заживление
- 15 кожной раны, гипертрофические рубцы, келоиды, ожоги, розацеа, атопический дерматит, акне, псориаз, себорейный дерматит, актинический кератоз, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, меланому, обыкновенные бородавки, фотостарение, фотоповреждение, меланоз, поствоспалительную гиперпигментацию, нарушения пигментации, алопецию, рубцовой и нерубцовой форм.
- 20
- 25 В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы лечения заболеваний, связанных с модуляцией рецептора FPR2. Такие способы можно осуществлять, например, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или любой комбинации указанных соединений, или
- 30 фармацевтически приемлемых солей, отдельных энантиомеров и/или диастереомеров указанных соединений.

- Настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний глаз, включая, без ограничения, сухую и влажную форму
- 35 возрастной макулярной дегенерации (ВМД), увеит, синдром сухого глаза, кератит, аллергические заболевания и состояния глаз, затрагивающие заднюю камеру глаза, такие как макулопатии и дегенеративные изменения сетчатки, включая неэксудативную форму возрастной макулярной дегенерации, эксудативную форму возрастной макулярной дегенерации, хориоидальную неоваскуляризацию, диабетическую
- 40 ретинопатию (пролиферативную), ретролентальную фиброплазию (РЛФ), острую макулярную нейроретинопатию, центральную серозную хориоретинопатию, кистозный макулярный отек и диабетический макулярный отек; инфекционный кератит, герпетический кератит, ангиогенез роговицы, лимфо-ангиогенез, увеит, ретинит и хориоидит, такой как острая мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия,
- 45 болезнь Бехчета, дробьевидная хориоретинопатия, инфекционный (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез, токсоплазмоз) средний увеит (парспланит), мультифокальный хориоидит, синдром множественных преходящих белых точек (mewds), саркоидоз глаз, задний склерит, серпигинозный хориоидит, субретинальный фиброз и увеальный

синдром, синдром Фогта-Коянаги-Харада; сосудистые заболевания/экссудативные заболевания, такие как окклюзионные поражения артерий сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, кистозный макулярный отек, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, окклюзия ветви вены сетчатки, гипертонические изменения глазного дна, окулярный ишемический синдром, микроаневризмы артерий сетчатки, болезнь Коутса, парафовеальная телеангидазия, окклюзия вены половины сетчатки, папиллофлебит, окклюзия центральной артерии сетчатки, окклюзия ветви артерии сетчатки, болезнь сонной артерии (БСА), васкулит сетчатки по типу «иней на ветвях дерева» (англ. «frosted branch angiitis»), серповидно-клеточная ретинопатия и

5 другие гемоглобинопатии, ангиоидные полосы сетчатки, семейная экссудативная витреоретинопатия и болезнь Илза; травматические/хирургические состояния, такие как симпатическая офтальмия, увеальная болезнь сетчатки, отслоение сетчатки, травма, послеоперационное заживление раны роговицы, воспаление после хирургического удаления катаракты, сухая и влажная формы возрастной макулярной дегенерации

10 (ВМД), состояния, вызванные лазером, состояния, вызванные фотодинамической терапией, фотокоагуляцией, недостаточной перфузией во время хирургической операции, радиационная ретинопатия и ретинопатия, вызванная трансплантацией костного мозга; пролиферативные заболевания, такие как пролиферативная витреоретинопатия и эпиретинальная мембрана, и пролиферативная диабетическая ретинопатия;

15 20 инфекционные заболевания, такие как гистоплазмоз глаз, токсокариаз глаз, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (СПГГ), эндофталмит, токсоплазмоз, заболевания сетчатки, связанные с ВИЧ-инфекцией, хориоидальная болезнь, связанная с ВИЧ-инфекцией, увеальная болезнь, связанная с ВИЧ-инфекцией, вирусный ретинит, острый некроз сетчатки, прогрессирующий некроз наружных слоев сетчатки, грибковые

25 25 заболевания сетчатки, сифилис глаза, туберкулез глаза, диффузный односторонний подострый нейроретинит и миаз; генетические заболевания, такие как пигментная дистрофия сетчатки, системные заболевания с ассоциированными дистрофиями сетчатки, врожденная стационарная ночная слепота, дистрофия колбочек, болезнь Штаргардта и желтопятнистая абиотрофия сетчатки, болезнь Беста, паттерн-дистрофия пигментного

30 30 эпителия сетчатки, расслоение сетчатки, связанное с Х-хромосомой, дистрофия глазного дна Сорбси, доброкачественная концентрическая макулопатия, кристаллическая дистрофия Биетти и эластичная псевдоксантома; разрывы/перфорации сетчатки, такие как отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, гигантский разрыв сетчатки; опухоли, такие как болезнь сетчатки, связанная с опухолями, врожденная гипертрофия пигментного

35 35 эпителия сетчатки, заднеувеальная меланома, хориоидальная гемангиома, хориоидальная остеома, хориоидальный метастаз, комбинированная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, ретинобластома, вазопролиферативные опухоли глазного дна, астроцитома сетчатки и внутриглазные лимфоидные опухоли; и различные другие заболевания, поражающие заднюю часть глаза, такие как точечная внутренняя

40 40 хориодопатия, острые задние мультифокальные плакоидные пигментные эпителии, миопическая атрофия сетчатки и острый ретинальный пигментный эпителит, системные воспалительные заболевания, такие как инсульт, ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания дыхательных путей, ретровирусные инфекции, опосредованные ВИЧ, сердечнососудистые заболевания, включая ишемическую болезнь

45 45 сердца, нейровоспаление, неврологические заболевания, болевые и иммунологические расстройства, астма, аллергические заболевания, воспаление, системная красная волчанка, заболевания ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера, артрит, сепсис, воспалительное заболевание кишечника, кахексия, стенокардия, послеоперационное

- воспаление роговицы, блефарит, дисфункция мейбомиевых желез, бородавки, фотостарение, ревматоидный артрит и связанные воспалительные заболевания, алопеция, глаукома, окклюзия ветвей вен, вителлиформная макулярная дистрофия Беста, пигментная дистрофия сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) и любое 5 другое дегенеративное заболевание фоторецепторов или пигментного эпителия сетчатки; воспаление кожи и заболевания кожи, включая, без ограничения, заживление кожной раны, гипертрофические рубцы, келоиды, ожоги, розацеа, атопический дерматит, акне, псориаз, себорейный дерматит, актинический кератоз, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, меланому, обыкновенные бородавки, фотостарение, 10 фотоповреждение, меланоз, посттравматическую гиперпигментацию, нарушения пигментации, алопецию, рубцовой и нерубцовой форм.

Фактическое количество соединения для введения в каждом конкретном случае будет определено лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, таких как степень тяжести заболевания, возраст и масса тела пациента, общее физическое 15 состояние пациента, причина заболевания и путь введения.

Пациенту будут вводить соединение пероральным путем в любой приемлемой форме, например, в форме таблетки, жидкости, капсулы, порошка и подобных, или другими желательными или необходимыми путями, в особенности, если пациент страдает от тошноты. Подобные другие пути введения могут включать, без исключения, 20 чрескожный, парентеральный, подкожный, интраназальный, через имплантированный стент, интратекальный, интравитреальный, местный на глаза, обратный на глаза, внутримышечный, внутривенный и ректальный способы доставки. Кроме того, составы могут быть выполнены с возможностью отсроченного высвобождения активного соединения через заданный период времени или тщательного контроля за количеством 25 высвобождаемого лекарственного средства в определенное время в течение курса лечения.

В другом варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе. Фраза «фармацевтически приемлемые» 30 означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не должны оказывать вредного воздействия на их реципиента.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению подходят для применения в форме твердого вещества, раствора, эмульсии, дисперсии, пластиря, 35 мицеллы, липосомы и подобных, причем полученная композиция содержит одно или более соединений согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для энтерального или парентерального применения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены, например, с обычными нетоксичными 40 фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллетов, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Носители, которые могут быть использованы, включают глюкозу, лактозу, аравийскую камедь, желатин, маннитол, крахмальный клейстер, трициклат магния, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидную окись кремния, картофельный 45 крахмал, мочевину, триглицериды средней длины цепи, декстраны и другие носители, подходящие для применения для получения лекарственных препаратов, в твердой, полутвердой и жидкой формах. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, загущающие и окрашивающие агенты и отдушки. Соединения

согласно настоящему изобретению включены в состав фармацевтической композиции в количестве, достаточном для оказания требуемого эффекта на течение или состояние заболевания.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему

- изобретению, могут находиться в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных супензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области для
- получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителя, такого как сахароза, лактоза или сахарин, вкусоароматических веществ, таких как перечная мята, масло гаултерии или вишни, красителей и консервантов для получения фармацевтически простых и приятных на вкус составов. Таблетки, содержащие соединения согласно
- настоящему изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, также могут быть получены известными способами. Используемые вспомогательные вещества могут представлять собой, например, (1) инертные разбавители, такие как карбонат кальция, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; (2) гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал,
- картофельный крахмал или альгиновая кислота; (3) вяжущие вещества, такие как трагакантовая камедь, кукурузный крахмал, желатин или аравийская камедь, и (4) смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не покрытыми или покрытыми при помощи известных способов для обеспечения отложенного разложения и всасывания в желудочно-кишечном тракте,
- с обеспечением таким образом пролонгированного действия в течение более длительного периода времени. Например, может быть использовано вещество, обеспечивающее отложенное высвобождение, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

В некоторых случаях составы для перорального применения могут находиться в форме твердых желатиновых капсул, в которых соединения согласно настоящему

- изобретению смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Также они могут находиться в форме мягких желатиновых капсул, в которых соединения согласно настоящему изобретению смешаны с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему

- изобретению, могут находиться в форме, подходящей для местного применения, например, в виде масляных супензий, в виде растворов или супензий в жидких препаратах на водной или неводной основе или в виде жидких эмульсий типа «масло в воде» или «вода в масле». Фармацевтические композиции могут быть получены путем
- объединения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента с обычными офтальмологически приемлемыми фармацевтическими вспомогательными веществами, и путем получения однократной дозы, подходящей для местного применения на глазах. Указанное терапевтически
- эффективное количество обычно составляет от примерно 0,0001 до примерно 5% (масс./об.), предпочтительно от примерно 0,001 до примерно 2,0% (масс./об.) в жидких составах.

Для офтальмологического применения растворы предпочтительно готовят с применением физиологического солевого раствора в качестве главного носителя.

Значение pH таких офтальмологических растворов предпочтительно следует поддерживать между 4,5 и 8,0 при помощи подходящей буферной системы, причем предпочтительным, но не принципиальным, является нейтральный pH. Составы также могут содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные консерванты, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, бензалкония хлорид, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути и нитрат фенилртути. Предпочтительным поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Сходным образом, в офтальмологически составах согласно настоящему изобретению могут быть использованы различные предпочтительные носители. Такие носители включают, без ограничения, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, циклодекстрин и очищенную воду.

Могут быть добавлены регуляторы тоничности, если это необходимо или удобно.

Они включают, без ограничения, соли, в особенности хлорид натрия, хлорид калия, маннитол и глицерин, или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

Могут быть использованы различные буфера и средства для регулирования pH при условии, что полученный препарат будет офтальмологически приемлемым.

Соответственно, буфера включают ацетатные буфера, цитратные буфера, фосфатные буфера и боратные буфера. Кислоты или основания могут быть использованы для необходимого регулирования pH таких составов.

Сходным образом, офтальмологически приемлемый антиоксидант для применения в настоящем изобретении включает, без ограничения, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол.

Другие вспомогательные компоненты, которые могут быть включены в офтальмологические составы, представляют собой хелатирующие агенты.

Предпочтительным хелатирующим агентом является динатрия эдетат, хотя вместо него или одновременно с ним также могут быть использованы другие хелатирующие агенты.

Обычно ингредиенты используют в следующих количествах:

	Ингредиент	Количество (% масс./об.)
35	активный ингредиент	примерно 0,001-5
	консервант	0-0,10
	носитель	0-40
	регулятор тоничности	0-10
	буфер	0,01-10
	регулятор pH	необходимое количество, pH 4,5-7,8
40	антиоксидант	по необходимости
	ПАВ	по необходимости
	очищенная вода	до 100%.

Фактическая доза активных соединений согласно настоящему изобретению зависит от конкретного соединения и состояния, подвергающегося лечению; выбор подходящей дозы находится в пределах знаний среднего специалиста в данной области.

Офтальмологические составы согласно настоящему изобретению удобно упакованы в формы, подходящие для дозированного применения, такие как контейнеры, оснащенные капельным дозатором, для облегчения применения на глаза. Контейнеры, подходящие для капельного применения, обычно изготовлены из подходящего

инертного нетоксичного пластикового материала, и обычно содержат от примерно 0,5 до примерно 15 мл раствора. Одна упаковка может содержать одну или более однократных доз. В особенности растворы без консерванта часто заключают в незапечатываемые повторно контейнеры, в которых содержится до примерно десяти, 5 предпочтительно до примерно пяти однократных доз, причем обычно однократная доза составляет от одной до примерно 8 капель, предпочтительно от одной до примерно 3 капель. Объем одной капли обычно составляет 20-35 микролитров.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильной суспензии для инъекций. Такая суспензия может быть составлена согласно известным способам с 10 применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный состав для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или стерильную суспензию для инъекций в нетоксичном подходящем для парентерального применения разбавителе или растворителе, таком как, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В качестве растворителя или суспендирующей 15 среды обычно используют стерильные жирные масла. Для этой цели может быть использовано любое смягчающее жирное масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды, жирные кислоты (включая олеиновую кислоту), встречающиеся в природе растительные масла, такие как кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло и т.д. или синтетические жировые носители, такие как этилолеат или 20 подобные. Буферы, консерванты, антиоксиданты и подобные могут быть включены в состав при необходимости.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Такие композиции могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению 25 с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, таким как какао-масло, синтетические глицеридные эфиры полиэтиленгликолов, которые являются твердыми при обычных температурах, но переходят в жидкое состояние и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

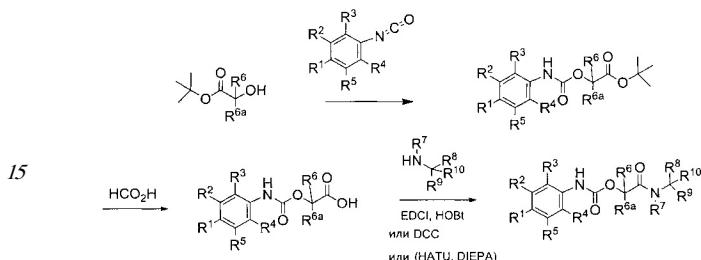
Так как отдельные субъекты могут демонстрировать широкое разнообразие в степени 30 тяжести симптомов, и каждое лекарственное средство обладает своими уникальными терапевтическими характеристиками, точный путь введения и применяемая дозировка для каждого субъекта остается на выбор практикующего врача.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, подходят для применения в качестве лекарственных средств у млекопитающих, включая человека, 35 для лечения заболеваний и/или облегчения состояний, которые отвечают на лечение агонистами или функциональными антагонистами N-формилпептидного рецептора 2. Таким образом, в дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения заболевания, связанные с модуляцией N-формилпептидного рецептора 2. Такие способы можно осуществлять, например, путем 40 введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению. В контексте настоящей заявки термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество фармацевтической композиции, которое вызовет такой биологический или терапевтический ответ у субъекта, который 45 требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. В некоторых вариантах реализации указанный субъект, нуждающийся в этом, представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации указанное млекопитающее представляет собой человека.

Также настоящее изобретение относится к способам получения соединений Формулы I. Соединения формулы I согласно настоящему изобретению могут быть получены аналогично стандартным способам, что будет очевидно специалисту в области синтетической органической химии.

На Схеме синтеза 1, приведенной ниже, проиллюстрировано, каким образом могут быть получены соединения согласно настоящему изобретению. Специалисты в данной области смогут обычным способом модифицировать и/или адаптировать следующую схему для получения любых соединений согласно настоящему изобретению, охваченных Формулой I, или их синтетических предшественников.

10 Схема 1



Соединения Формулы I были получены, как изображено на Схеме 1. В целом, трет-бутиловое сложноэфирное производное альфа-гидроксикарбоновой кислоты вступает 20 в реакцию с замещенным фенилизоцианатом с получением фенилкарбаматного производного. Трет-бутиловую сложноэфирную защитную группу затем удаляют в кислотных условиях с получением производного фенилкарбамата и уксусной кислоты. Карбоновую группу затем превращают в амид путем воздействия на соединение 25 активирующими реагентами, такими как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииimid (EDC) и гидроксибензотриазол (HOBt) в присутствии амина, или другими способами, известными специалистам в данной области.

Следующие сокращения использованы на общей схеме и в примерах:

Et₃N триэтиламин

CD₃OD дейтерированный метанол

Na₂SO₄ сульфат натрия

ДМФА N,N-диметилформамид

EDCI/EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииimid

HOBt гидроксибензотриазол

TГФ тетрагидрофуран

TMS тетраметилсилан

EtOAc этилацетат

HCO₂H муравьиная кислота

DMAP 4-диметиламинопиридин

DCC N,N'-Дициклогексилкарбодииimid

HATU 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксидгексафтфорфосфат

DIEPA N,N-Дизопропилэтиламин

HCl хлористоводородная кислота

На данном этапе специалисту в данной области будет понятно, что множество дополнительных соединений, входящих в объем настоящего изобретения, могут быть получены путем проведения различных общепринятых химических реакций. Детали некоторых конкретных химических превращений приведены в примерах.

ЧЕРТЕЖИ

На Фигуре 1 показана структура Формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное

5 описание приведены исключительно в иллюстративных и объяснительных целях и не ограничивают объем заявленного изобретения. В контексте настоящей заявки использование формы единственного числа включает форму множественного числа, если конкретно не указано иное.

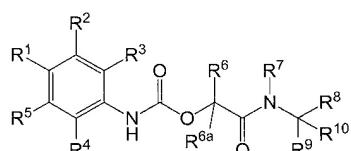
Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые из соединений согласно

10 настоящему изобретению могут содержать один или более центров асимметрии, так что указанные соединения могут существовать в энантиомерной и диастереомерной формах. Если конкретно не указано иное, объем настоящего изобретения включает все энантиомеры, диастереомеры и рацемические смеси. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут образовывать соли с фармацевтически 15 приемлемыми кислотами или основаниями, и такие фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке, также входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые обогащенные изотопами соединения. Любое соединение согласно настоящему изобретению может 20 содержать один или более изотопных атомов, обогащенных или отличающихся от нормального числа, таких как дейтерий ^2H (или D) вместо водорода ^1H (или H), или применение ^{13}C -обогащенного вещества вместо ^{12}C и подобные. Сходные замещения могут быть применены к N, O и S. Применение изотопов может способствовать 25 аналитическим и терапевтическим аспектам настоящего изобретения. Например, применение дейтерия может увеличить период полураспада *in vivo* путем изменения метаболизма (скорости) соединений согласно настоящему изобретению. Указанные соединения могут быть получены согласно способам приготовления, описанным с применением изотопно-обогащенных реагентов.

Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях, и их не следует рассматривать как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Специалистам в данной области будет понятно, что в следующие примеры могут быть внесены изменения и модификации без выхода за рамки сущности и объема изобретения.

В варианте реализации (1) предложено соединение, представленное Формулой I:



Формула I,

где:

40 R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил, галоген, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 45 фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ или $-\text{OR}^{15}$;

R^2 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно

замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил,галоген, $NR^{11}R^{12}$,
 фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$;

⁵ R^3 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил,галоген, $NR^{11}R^{12}$,
 фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$;

¹⁰ R^4 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил,галоген, $NR^{11}R^{12}$,
 фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$;

¹⁵ R^5 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил,галоген, $NR^{11}R^{12}$,
 фторированный C_{1-8} алкил, перфорированный C_{1-8} алкил, $-S(O)_mR^{13}-C(O)R^{14}$ или $-OR^{15}$;

²⁰ R^6 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный гетероцикл, $-(CH_2)_pCOOH$, $-(CH_2)_p-NH_2$, $-(CH_2)_p-OH$, $-(CH_2)_p-SH$,
 $-(CH_2)_p-CONH_2$, $-(CH_2)_p-CONH_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_pSCH_3$, $-(CH_2)_pNH-C(=NH)(NH_2)$
 или $-CH_2C_{6-10}$ арил, где указанный $-C_{6-10}$ арил является необязательно замещенным;

²⁵ R^{6a} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^8 представляет собой H ;

R^9 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

³⁵ R^{10} представляет собой $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OH$, $-(CH_2)_nC(O)R^{17}$, $-(CH_2)_nOS$
 $(O)_2OH$, $-(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$, $-(CH_2)_nP(O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$, $-(CH_2)_nP(O)(OC_{1-6}$ алкил) OH , $-(CH_2)_nP$
 $(O)(OH)_2$ или необязательно замещенный гетероцикл;

R^{11} представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

⁴⁰ R^{12} представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, OH или необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил;

⁵ R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил или $-OR^{15}$;

¹⁰ R^{15} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^{16} представляет собой H, $-C(O)(C_{1-8}$ алкил) или необязательно замещенный C_{1-8} алкил;

R^{17} представляет собой OH, $-OC_{1-8}$ алкил или C_{1-8} алкил;

¹⁵ R^{18} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-8} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкенила, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}$ алкил)₂;

²⁰ R^{19} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-8} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила или необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкенила, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}$ алкил)₂;

²⁵ p равен 1, 2 или 3;
 n равен 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; и

m равен 0, 1 или 2;

при этом

³⁰ каждый C_{1-8} алкильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OC_{1-8}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила, амино, гетероцикла, C_{6-10} арила, карбоновой кислоты, фосфоновой кислоты, сульфокислоты, фосфорной кислоты, нитро, амида, сульфонамида, сложного эфира карбоновой кислоты и кетона;

³⁵ каждый C_{3-8} циклоалкильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, сульфонамида, нитро, $-OC_{1-8}$ алкила, $-SC_{1-8}$ алкильных групп, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8} циклоалкила;

⁴⁰ каждый гетероциклический заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OC_{1-8}$ в алкила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, нитро, $-SC_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8} циклоалкила;

⁴⁵ каждый C_{6-10} арильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, сульфонамида, карбоновой кислоты, C_{1-8} алкилкарбоксилата (сложный эфир), амида, нитро, $-OC_{1-6}$ алкила, $-SC_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкила, кетона, алкиламино, амино и C_{3-8} циклоалкила; и

каждый C_{3-8} циклоалкенильный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфонил- C_{1-8} алкила, сульфоксид- C_{1-8} алкила, нитро, $-OC_{1-6}$ алкила, $-SC_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкила, кетона, алкиламино, амино, C_{6-10} арила и C_{3-8}

5 циклоалкила;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (2) предложено соединение согласно варианту реализации (1), в котором:

10 n равен 0 или 1;

R^{10} представляет собой $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{17}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OH$, $-(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$, $-(CH_2)_n-P(O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$, $-(CH_2)_n-P(O)(OC_{1-6}$ алкил) OH , $-(CH_2)_n-P(O)(OH)_2$ или необязательно замещенный гетероцикл;

15 R^{16} представляет собой Н или $-C(O)(C_{1-8}$ алкил);

R^{17} представляет собой OH или $-OC_{1-8}$ алкил;

R^{18} представляет собой H; и

20 R^{19} выбран из группы, состоящей из H, $-C(O)R^{17}$ и $-S(O)_2N(C_{1-8}$ алкил) $_2$;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (3) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1) или (2), в котором R^9 представляет собой H.

25 В варианте реализации (4) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(3), в котором:

R^6 представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил или $-CH_2-C_{6-10}$ арил, где указанный C_{1-6} арил является необязательно замещенным; и R^{6a} представляет собой H;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (5) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(4), в котором R^7 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, *30* н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (6) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(5), в котором R^1 выбран из галогена, фторированного C_{1-8} алкила и *40* перфорированного C_{1-8} алкила;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (7) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(6), в котором каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой H;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения; или

фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (8) предложено соединение согласно любому из вариантов

реализации (1)-(7), в котором R¹⁰ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, причем указанный гетероцикл выбран из имидазола, триазола, тетразола, оксазола и тиазола;

⁵ или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (9) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(8), в котором:

п равен 0 или 1;

¹⁰ R¹ выбран из галогена, фторированного C₁₋₈ алкила и перфорированного C₁₋₈ алкила;

каждый из R², R³, R⁴ и R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой H, необязательно замещенный C₁₋₈ алкил или -CH₂C₆₋₁₀арил, где указанный C₆₋₁₀арил является необязательно замещенным;

¹⁵ R^{6a} представляет собой H;

R⁹ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой -(CH₂)_nOR¹⁶, -(CH₂)_nC(O)R¹⁷, -(CH₂)_n-S(O)₂OH, -(CH₂)_nNR¹⁸R¹⁹,

²⁰ -(CH₂)_n-P(O)(OC₁₋₆ алкил)₂, -(CH₂)_n-P(O)(OC₁₋₆алкил)OH, -(CH₂)_n-P(O)(OH)₂ или

необязательно замещенный гетероцикл;

R¹⁶ представляет собой H или -C(O)(C₁₋₈);

R¹⁷ представляет собой OH или -OC₁₋₈;

²⁵ R¹⁸ представляет собой H; и

R¹⁹ выбран из группы, состоящей из H, -C(O)R¹⁷ и -S(O)₂N(C₁₋₈алкил)₂; или энантиomer, диастереомер или таутомер указанного соединения; или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (10) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(9), в котором -CH₂-C₆₋₁₀арил является необязательно замещенным бензилом.

В варианте реализации (11) предложено соединение согласно любому из вариантов реализации (1)-(10), в котором:

³⁵ каждый C₁₋₈ независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила; и

R⁷ представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил;

или энантиомер, диастереомер или таутомер указанного соединения;

⁴⁰ или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (12) предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино} ацетата;

⁴⁵ трет-Бутил-{[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил] амино}ацетата;

трет-Бутил-{[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](метил) амино}ацетата;

- (2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)(метил) амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- Диэтил-({[(2S)-4-метил-2-({[4-(Трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}метил)fosfonата;
- 5 (2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4-Метил-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- (2S)-1-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- Диэтил-({[(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил]амино}метил)fosfonата;
- 10 трет-Бутил-{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}ацетата;
- трет-Бутил-{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}ацетата;
- 15 трет-Бутил-{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}ацетата;
- трет-Бутил-{{Метил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}ацетата;
- трет-Бутил-{{Этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}ацетата;
- 20 (2S)-4-Метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 25 (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 2-{{(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}этилацетата;
- 30 {{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил]амино}уксусной кислоты;
- {{{(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]арбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусной кислоты;
- 35 {{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(метил)амино}уксусной кислоты;
- {{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}уксусной кислоты;
- {{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;
- 40 {{{(2S)-2-{{(4-Бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}уксусной кислоты;
- {{{(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусной кислоты;
- 45 {{{Этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусной кислоты;
- (2S)-4-Метил-1-{метил[2-(сульфоокси)этил]амино}-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

((2S)-4-метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)метансульфоновой кислоты;

трет-Бутил-[{(2S)-4-метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}аминогруппа]ацетата;

5 трет-Бутил-(изопропил{(2S)-4-метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)ацетата;

(1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

(1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира 10 [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

(1S)-1-[{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}амино]карбонил]-3-метилбутилового эфирв (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

трет-Бутил-{[(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]амино}ацетата;

15 (1S)-1-бензил-2-оксо-2-[({1Н-тетразол-5-илметил}амино]этилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

трет-Бутил-{[(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]метил}амино} ацетата;

{(2S)-4-метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил} 20 (изопропил)амино]уксусной кислоты;

(Изопропил{(2S)-4-метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)уксусной кислоты;

(1S)-1-{[(2-аминоэтил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

25 {[(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]амино}уксусной кислоты;

{[(2S)-2-({[(4-Бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил](метил)амино}уксусной кислоты; и

(1S)-1-{[(2-{[(Диметиламино)сульфонил]амино}этил)амино]карбонил}-3-30 метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

и энантиомеры, диастереомеры и таутомеры указанных соединений;

и соли, включая фармацевтически приемлемые соли, любого из вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (13) предложено соединение, выбранное из группы, состоящей

35 из:

(S)-трет-Бутил-2-(((4-Бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентаноата;

(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентановой кислоты;

трет-Бутил-(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноата;

(2S)-4-Метил-2-({[4-(Трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентановой кислоты;

40 трет-Бутил-(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноата; и

(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропановой кислоты; и

энантиомеры, диастереомеры и таутомеры указанных соединений;

и соли вышеуказанных соединений.

В варианте реализации (14) предложена фармацевтическая композиция, содержащая

45 в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов реализации (1)-(13), и фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель или носитель.

В варианте реализации (15) предложен способ лечения воспалительного заболевания

или состояния глаз у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов реализации (1)-(13).

- 5 В варианте реализации (16) предложен способ согласно варианту реализации (15), в котором указанное воспалительное заболевание или состояние глаз выбрано из:uveита, синдрома сухого глаза, кератита, аллергического заболевания глаз, инфекционного кератита, герпетического кератита, ангиогенеза роговицы, лимбо-ангигенеза, ретинита, хориоидита, острой мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии, болезни 10 Бехчета, послеоперационного заживления раны роговицы, воспаления после хирургического удаления катаракты, сухой и влажной форм возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

- 15 В варианте реализации (17) предложен способ лечения воспаления кожи или заболевания кожи у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанного субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов реализации (1)-(13).

- 20 В варианте реализации (18) предложен способ согласно варианту реализации (17), в котором указанное воспаление кожи или заболевание кожи выбрано из: заживления кожной раны, гипертрофических рубцов, келоидов, ожогов, розацеа, атопического дерматита, акне, псориаза, себорейного дерматита, актинического кератоза, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, меланомы, обычновенных бородавок, фотостарения, фотоповреждения, меланоза, поствоспалительной гиперпигментации, нарушений пигментации и алопеции (рубцовой и нерубцовой форм).

- 25 Как будет очевидно специалистам в данной области, отдельные диастереоизомерные формы могут быть получены путем разделения их смесей стандартными способами; может быть использовано хроматографическое разделение.

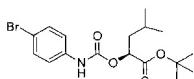
- 30 Названия соединений были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACDLabs версии 12.5. Некоторые названия промежуточных соединений и реагентов были сгенерированы с использованием такого программного обеспечения, как Chem Bio Draw Ultra версии 12.0 или Auto Nom 2000 от MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

- 35 В целом, описание соединений осуществляют согласно следующим способам. Спектры ЯМР записывают при помощи ЯМР-спектрометра Varian с частотой 300 или 600 МГц и получают при комнатной температуре. Химические сдвиги приводят в ppm относительно внутреннего ТМС или сигнала растворителя. Большинство соединений Формулы I были получены в виде ротамеров.

- 40 Все реагенты, растворители, катализаторы, для которых не описан синтез, закуплены у поставщиков химических веществ, таких как Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; тем не менее, некоторые известные промежуточные вещества были получены согласно опубликованным методикам.

Обычно соединения согласно настоящему изобретению очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления, если не указано иное.

- 45 Пример 1
Промежуточное соединение 1
(S)-трет-Бутил-2-(((4-Бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентаноат

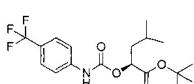


К раствору (2S)-2-гидрокси-4-метилпентановой кислоты, 1,1-диметилэтилового эфира 5 (1,10 г, 5,85 ммоль) и 25 мл метиленхлорида при 25°C добавляли 4-бромфенилизоцианат (1,15 г, 5,85 ммоль) и триэтиламин (1,22 мл, 8,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали 10 при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением этилацетата: гексана (8:92) с получением Промежуточного соединения 1 в виде вязкого масла.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,33-7,47 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 1,56-1,91 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,93-1,04 (m, 6H).

Промежуточное соединение 2

трет-Бутил-(2S)-4-Метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси]пентаноат 15

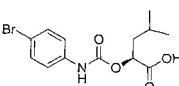


Промежуточное соединение 2 получали из соответствующего сложного эфира альфа-гидроксикарбоновой кислоты аналогично способу, описанному в Примере 1 для 20 Промежуточного соединения 1. Промежуточное соединение 2 получали в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,52-7,67 (m, 4H), 4,89 (m, 1H), 1,71-1,92 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (t, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 2

Промежуточное соединение 3

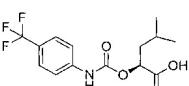
(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентановая кислота



Раствор Промежуточного соединения 1 (1,53 г, 3,98 ммоль) и 20 мл муравьиной кислоты перемешивали при 25°C в течение 5 часов. Полученную смесь гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали 4 раза метиленхлоридом: гексаном 30 (1:9) с получением Промежуточного соединения 3 в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,33-7,45 (m, 4H), 4,94-5,04 (m, 1H), 1,73-1,95 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 0,98 (dd, J=6,6, 3,7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 4

(2S)-4-Метил-2-[({[4-(трифторметил)фенил]-карбамоил}окси]пентановая кислота 40



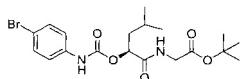
Промежуточное соединение 4 получали из соответствующего производного карбамата аналогично способу, описанному в Примере 2 для Промежуточного 45 соединения 3. Промежуточное соединение 4 получали в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,60-7,66 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 5,02 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 0,99 (dd, J=6,3, 3,4 Гц, 6H).

Пример 3

Соединение 1

трет-Бутил-{{(2S)-2-{{[4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метил пентаноил]амино} ацетат}

5



10

К раствору Промежуточного соединения 3 (300 мг, 0,911 ммоль) и 12 мл безводного ДМФА при 25°C добавляли EDCI (262 мг, 1,37 ммоль), HOBr (185 мг, 1,37 ммоль), трет-бутиловый эфир глицина (179 мг, 1,37 ммоль) и N-метилморфолин (184 мг, 1,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь гасили водой (5 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (40 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали

15

при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением этилацетата: гексана (1:4) с получением Соединения 1 в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,34-7,46 (m, 4H), 5,10 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 3,75-3,94 (m, 2H), 1,73-1,92 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

20

Соединения 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 получали из соответствующего производного карбамата аналогично способу, описанному в Примере 3 для Соединения 1. А именно, Соединения 3, 4, 7 и 8 получали из Промежуточного соединения 3, и соединения 2, 5 и 6 получали из Промежуточного соединения 4. Соединения 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 получали в виде твердых белых веществ; их свойства описаны ниже в Таблице 1.

25

Таблица 1

Номер соединения	Название по IUPAC Структура	¹ H ЯМР δ (ppm)
2	трет-Бутил-{{(2S)-4-Метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси}пентаноил]амино}ацетат	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 9,8, 3,7 Гц, 1H), 3,75 - 3,95 (m, 2H), 1,75 - 1,93 (m, 2H), 1,69 (dd, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s,

30

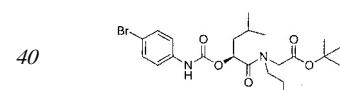
35

40

45

		3H).
5	3 <i>трит-Бутил-{[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил}[метил]амино}ацетат</i> 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,31 - 7,47 (m, 4H), 5,42 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,36 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,70 - 1,97 (m, 2H), 1,52 - 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 (d, J = 5,9 Гц, 6H).
10	4 (2 <i>S</i>)-1-[(2-Гидроксизтил)(метил)амино]-4-метил-1-оксонептан-2-иловый эфир [4-(бромфенил)карбаминовой кислоты] 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,98 (s, NH), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 5,30 - 5,48 (m, 1H), 3,63 - 3,86 (m, 2H), 3,36 - 3,62 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,71 - 1,95 (m, 2H), 1,44 - 1,62 (m, 1H), 0,94 - 1,06 (m, 6H).
15	5 Диэтил-{[(2 <i>S</i>)-4-метил-2-[(4-(Трифторметил)фенил)карбамоил]окси]пентаноил}амино)метил)fosfonat 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,50 - 7,69 (m, 4H), 5,04 - 5,15 (m, 1H), 4,04 - 4,20 (m, 4H), 3,58 - 3,87 (m, 2H), 1,72 - 1,93 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 1H), 1,22 - 1,38 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).
20	6 (2 <i>S</i>)-1-[(2-Гидроксизтил)(амино]-4-Метил-1-оксонептан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбами новой кислоты 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,51 - 7,68 (m, 4H), 5,07 (dd, J = 9,4, 3,5 Гц, 1H), 3,55 - 3,66 (m, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56 - 1,70 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).
25	7 (2 <i>S</i>)-1-[(2-Гидроксизтил)(амино]-4-метил-1-оксонептан-2-иловый эфир [4-(бромфенил)карбаминовой кислоты] 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,32 - 7,46 (m, 4H), 5,05 (dd, J = 9,7, 3,5 Гц, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,69 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).
30	8 Диэтил-{[(2 <i>S</i>)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил}амино)метил)fosfonat 	¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 8,35 (br. s., NH), 7,33 - 7,46 (m, 4H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,04 - 4,22 (m, 4H), 3,59 - 3,89 (m, 2H), 1,69 - 1,92 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 1H), 1,24 - 1,35 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

35 Пример 4
Соединение 9
трет-Бутил-{[(2*S*)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил](пропил)амино}ацетат

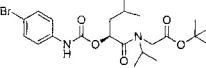
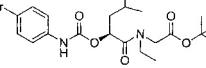
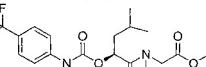


Раствор Промежуточного соединения 3 (170 мг, 0,52 ммоль), DCC (106 мг, 0,52 ммоль) и 14 мл безводного дихлорметана перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат гасили 10% HCl (5 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением этилацетата: гексана (15:85) с

получением Соединения 9 в виде твердого белого вещества; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,30-7,47 (m, 4H), 5,39 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,38 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,66-1,95 (m, 3H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,91-1,07 (m, 9H).

Соединения 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 и 17 получали из соответствующего производного карbamата аналогично способу, описанному в Примере 4 для Соединения 9. А именно, Соединения 10, 11, 14 и 16 получали из Промежуточного соединения 3, и Соединения 12, 13, 15 и 17 получали из Промежуточного соединения 4. Каждое из соединений 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 и 17 получали в виде твердого белого вещества; их свойства описаны ниже в Таблице 2.

Таблица 2

Номер соединения	Название по IUPAC Структура	^1H ЯМР δ (ppm)
10	<i>трем-Бутил-[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил](пропан-2-иламино)ацетат</i> 	^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,31 - 7,44 (m, 4H), 5,46 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,19 - 4,36 (m, 1H), 3,94 - 4,04 (m, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 1,75 - 1,94 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 - 1,34 (n, 6H), 0,94 - 1,05 (m, 6H).
11	<i>трем-Бутил-[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил](этиламино)ацетат</i> 	^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,38 (s, 4H), 5,39 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 3,42 - 3,58 (m, 2H), 1,76 - 1,95 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,37 (m, 3H), 0,93 - 1,06 (m, 6H).
12	<i>трем-Бутил-[Метил[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил]карбамоил]окси]пентаноил]аминоацетат</i> 	^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,48 - 7,68 (m, 4H), 5,44 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79 (d, $J = 17,3$ Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,74 - 1,97 (m, 2H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,91 - 1,07 (m, 6H).

10

15

20

25

30

35

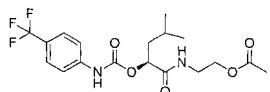
40

45

5	13 <i>трем-Бутил-[Этил[(2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси]пентаноил]амино}ацетат</i>	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,49 - 7,69 (m, 4H), 5,43 (s, 1H), 4,56 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 3,69 - 3,85 (m, 1H), 3,42 - 3,61 (m, 2H), 1,76 - 2,01 (m, 2H), 1,53 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,37 (m, 3H), 0,95 - 1,07 (m, 6H).
10	14 <i>(2S)-4-Метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-иловый эфир (4-бромфенилкарбаминовой кислоты</i>	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,33 - 7,47 (m, 4H), 5,03 - 5,14 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).
15	15 <i>(2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты</i>	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,98 (s, NH), 7,60 (m, 4H), 5,12 (dd, J = 9,7, 3,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,57 - 1,74 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).
20	16 <i>(2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-иметиламино)-1-оксопентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты</i>	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,98 (s, NH), 7,29 - 7,46 (m, 4H), 5,36 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,73 - 5,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,60 - 1,97 (m, 2H), 1,25 - 1,47 (m, 1H), 0,95 - 1,08 (m, 6H).
25	17 <i>(2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-иметиламино)-1-оксопентан-2-иловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты</i>	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,98 (s, NH), 7,50 - 7,67 (m, 4H), 5,35 - 5,46 (m, 1H), 4,94 - 5,04 (m, 1H), 4,73 - 4,88 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,53 - 1,97 (m, 2H), 1,13 -

Пример 5**Соединение 18**

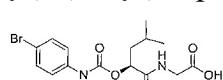
30 2-{[(2S)-4-Метил-2-((4-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси]пентаноил]амино} этилацетат



35 Раствор Соединения 6 (50 мг, 0,14 ммоль), 4 мл безводного ТГФ и уксусного ангидрида (0,014 мл, 0,15 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и полученный продукт очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением этилацетата: гексана (4:6) с получением Соединения 18 в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,51-7,70 (m, 4H), 5,04 (dd, J=9,1, 3,3 Гц, 1H), 4,05-4,21 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,71-1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Пример 6**Соединение 19**

45 {[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино} уксусная кислота



Раствор Соединения 1 (368 мг, 0,83 ммоль) и 8 мл муравьиной кислоты перемешивали

при 25°C в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь гасили водой (10 мл), и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали под пониженным давлением. Осадок четырежды промывали ацетоном: гексаном (1:99) с получением

⁵ Соединения 19 в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 8,26 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 5,06-5,17 (m, 1H), 3,84-4,04 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

¹⁰ Соединения 20, 21, 22, 23, 24, 25 и 26 получали из соответствующего производного сложного эфира аналогично способу, описанному в Примере 6 для Соединения 19. А именно, Соединение 20 получали из Соединения 2; Соединение 21 получали из Соединения 3; Соединение 22 получали из Соединения 9; Соединение 23 получали из Соединения 10; Соединение 24 получали из Соединения 11; Соединение 25 получали из Соединения 12; и Соединение 26 получали из Соединения 13. Соединения 20, 21, 22, 23, 24, 25 и 26 получали в виде твердых белых веществ; их свойства описаны ниже в Таблице 3.

Таблица 3

Номер соединения	Название по IUPAC Структура	¹ H ЯМР δ (ppm)
20	[(2S)-4-Метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино]уксусная кислота	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 8,31 (br. s., NH), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 9,7, 3,5 Гц, 1H), 3,87 - 4,02 (m, 2H), 1,76 - 1,91 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).
25	[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил}окси]-4-метилпентаноил}(метил)амино]уксусная кислота	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,28 - 7,45 (m, 4H), 5,43 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,83 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,72 - 1,99 (m, 2H), 1,48 - 1,68 (m, 1H), 1,02 (d, J = 1,8 Гц, 6H).
22	[(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил}окси]-4-	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,31 - 7,47 (m, 4H), 5,39 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 17,3

30

35

40

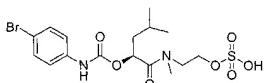
45

	5 метилпентаноил](пропил)амин о)уксусная кислота		Гц, 1H), 3,80 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 3,35 - 3,51 (m, 2H), 1,68 - 1,97 (m, 3H), 1,50 - 1,66 (m, 2H), 0,91 - 1,09 (m, 9H).
	10 23 [[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил](пропан-2-ил)амино]уксусная кислота		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,30 - 7,45 (m, 4H), 5,46 (dd, J = 10,0, 3,2 Гц, 1H), 4,28 (quin, J = 6,6 Гц, 1H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 3,82 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 1,72 - 1,98 (m, 2H), 1,48 - 1,65 (m, 1H), 1,20 - 1,37 (m, 6H), 0,93 - 1,03 (m, 6H)
	15 24 [[(2S)-2-[(4-Бромфенил)карбамоил]окси]-4-метилпентаноил](этил)амино]уксусная кислота		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,38 (m, 4H), 5,40 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,33 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 3,38 - 3,66 (m, 2H), 1,71 - 1,97 (m, 2H), 1,53 - 1,69 (m, 1H), 1,22 - 1,36 (m, 3H), 0,87 - 1,05 (m, 6H).
	20 25 (Метил[(2S)-4-метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси}пентаноил]амино]уксусная кислота		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,49 - 7,69 (m, 4H), 5,46 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,71 - 1,98 (m, 2H), 1,50 - 1,71 (m, 1H), 0,91 - 1,07 (m, 6H).
	25 26 (Этил[(2S)-4-метил-2-{{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси}пентаноил]амино]уксусная кислота		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 7,48 - 7,68 (m, 4H), 5,42 (d, J=10,84 Гц, 1H), 4,34 (d, J=17,29 Гц, 1H), 3,82 (d, J=17,29 Гц, 1H), 3,41 - 3,65 (m, 2H), 1,74 - 2,00 (m, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 1H), 1,24 - 1,38 (m, 3H), 0,86 - 1,06 (m, 6H).

40 Пример 7

Соединение 27

(2S)-4-Метил-1-{метил[2-(сульфоокси)этил]амино}-1-оксонептант-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



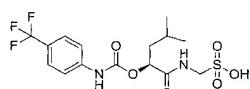
К раствору Соединения 4 (166 мг, 0,42 ммоль) и 8 мл безводного ТГФ при 25°C в атмосфере аргона добавляли Et₃N (0,12 мл, 0,84 ммоль), DMAP (56 мг, 0,42 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхлорсульфат (205 мг, 0,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали

при 25°C в течение 12 часов. Смесь гасили 10% HCl (2 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением метанола: дихлорметана (15:85) с получением Соединения 27 в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,38 (s, 4H), 5,32-5,44 (m, 1H), 4,08-4,28 (m, 2H), 3,39-3,67 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,71-1,96 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,00 (d, J=5,0 Гц, 6H).

Пример 8

Соединение 28

((2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил]окси]пентаноил)амино)метансульфоновая кислота

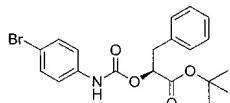


К раствору Промежуточного соединения 4 (750 мг, 2,35 ммоль) и 10 мл ДМФА при 25°C добавляли аминометансульфоновую кислоту (260 мг, 2,35 ммоль), НАТУ (983 мг, 2,58 ммоль) и дизопропилэтиламин (0,49 мл, 2,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и гасили водой (4 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением метанола: дихлорметана (15:85) с получением Соединения 28 в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,51-7,69 (m, 4H), 5,18 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,22-4,48 (m, 2H), 1,68-1,91 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Пример 9

Промежуточное соединение 2а

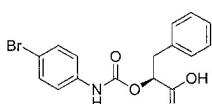
трет-Бутил-(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноат



Промежуточное соединение 2а получали из соответствующей аминокислоты аналогично способу, описанному в Примере 1 для Промежуточного соединения 1. Промежуточное соединение 2а получали в виде прозрачного масла; [α]_D=-13,7, (c=1,00, MeOH); ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ: 7,16-7,45 (m, 8H), 5,07 (dd, J=7,3, 5,6 Гц, 1H), 3,09-3,17 (m, 2H), 1,35-1,42 (m, 9H).

Промежуточное соединение 4а

(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропановая кислота



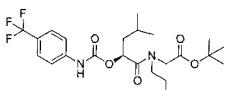
Промежуточное соединение 4а получали из соответствующего производного карbamата аналогично способу, описанному в Примере 2 для Промежуточного соединения 3. Промежуточное соединение 4а получали в виде твердого белого вещества;

[α]D=-13,3, c=1,00, MeOH; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,15-7,42 (m, 8H), 5,20 (s, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 1H).

Соединения 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 и 36 получали из соответствующего производного карбамата аналогично способу, описанному в Примере 4 для Соединения 9. А именно, Соединения 29, 30 и 32 получали из Промежуточного соединения 4; Соединения 31 и 33 получали из Промежуточного соединения 3; и Соединения 34, 35 и 36 получали из Промежуточного соединения 4а. Свойства полученных таким образом соединений описаны ниже.

Соединение 29

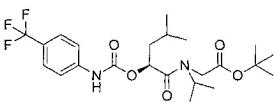
трет-Бутил-[{(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}(пропил)амино]ацетат



Твердое белое вещество; [α]D=-18,6 (c=1,00, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,49-7,69 (m, 4H), 5,41 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,20 (d, J=17,3 Гц, 1H), 3,76 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,88-1,09 (m, 9H); спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

Соединение 30

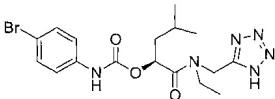
трет-Бутил-(изопропил{(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино]ацетат



Твердое белое вещество; [α]D=-22,3 (c=1,00, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,51-7,67 (m, 4H), 5,49 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,21-1,35 (m, 6H), 0,91-1,06 (m, 6H); спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

Соединение 31

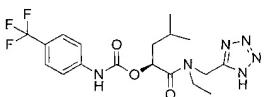
(1S)-1--[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



Твердое белое вещество; [α]D=-12,6 (c=1,00, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,27-7,47 (m, 4H), 5,34 (m, 1H), 5,00 (d, J=15,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,54-3,71 (m, 2H), 1,72-1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,90-1,07 (m, 6H); спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

Соединение 32

(1S)-1--[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты



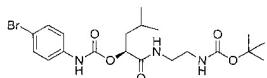
Твердое белое вещество; [α]D=-9,1 (c=1,00, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ :

7,51-7,69 (m, 4H), 7,43 (s, NH), 5,28-5,44 (m, 1H), 5,08 (d, J=14,9 Гц, 1H), 4,56-4,69 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 1H), 1,70-1,98 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,23-1,42 (m, 3H), 0,93-1,07 (m, 6H);

спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

Соединение 33

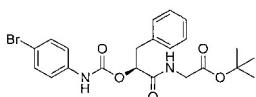
⁵ (1S)-1-[({2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}амино)карбонил]-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



¹⁰ Твердое белое вещество; $[\alpha]\text{D}=-12,4$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,40 (s, 4H), 4,94-5,06 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Соединение 34

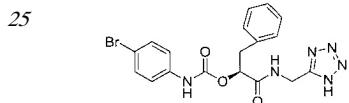
¹⁵ трет-Бутил-{{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил] амино}ацетат



²⁰ Твердое белое вещество; $[\alpha]\text{D}=-23,0$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,15-7,43 (m, 8H), 5,27 (s, 1H), 3,84 (d, J=7,6 Гц, 2H), 3,02-3,29 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Соединение 35

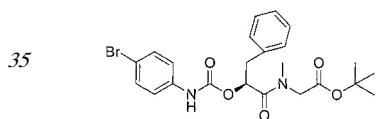
(1S)-1-бензил-2-оксо-2-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]этиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



Твердое грязно-белое вещество; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,18-7,41 (m, 9H), 5,22 (m, 1H), 4,66-4,85 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H).

Соединение 36

трет-Бутил-{{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил] (метил)амино}ацетат



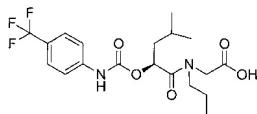
Твердое белое вещество; $[\alpha]\text{D}=-18,3$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,20-7,45 (m, 9H), 5,57 (dd, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 4,02-4,15 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,40-1,53 (m, 9H).

Соединения 37, 38, 39, 40 и 41 получали из соответствующего производного сложного эфира аналогично способу, описанному в Примере 6 для Соединения 19. А именно, Соединение 37 получали из Соединения 29; Соединение 38 получали из Соединения 30; Соединение 39 получали из Соединения 33; Соединение 40 получали из Соединения 34; ⁴⁵ и Соединение 41 получали из Соединения 36. Свойства полученных таким образом соединений описаны ниже.

Соединение 37

[{(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)амино]карбонил}окси]пентаноил}

(пропил)амино]уксусная кислота



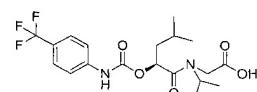
5

Твердое белое вещество; $[\alpha]D=-10,3$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,49-7,68 (m, 4H), 5,42 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,36-3,57 (m, 1H), 1,62-1,98 (m, 3H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,81-1,08 (m, 9H); спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

10

Соединение 38

(Изопропил{(2S)-4-метил-2-[{{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил}окси]пентаноил}амино)уксусная кислота



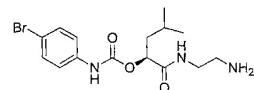
15

Твердое белое вещество; $[\alpha]D=-9,5$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,47-7,68 (m, 4H), 5,50 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,20-4,41 (m, 1H), 3,96-4,17 (m, 1H), 3,82 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 1,73-2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,29 (m, 6H), 0,83-1,16 (m, 6H); спектр ^1H ЯМР показал существование ротамеров.

20

Соединение 39

(1S)-1-{{(2-аминоэтил)амино}карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



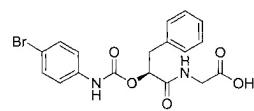
25

30

Твердое белое вещество; $[\alpha]D=-9,8$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,32-7,47 (m, 4H), 4,94-5,03 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 1,54-1,90 (m, 3H), 0,94-1,02 (m, 6H).

Соединение 40

{[(2S)-2-{{[4-бромфенил]амино}карбонил}окси]-3-фенилпропаноил}амино}уксусная кислота



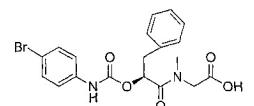
35

40

Твердое белое вещество; $[\alpha]D=-13,1$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,15-7,43 (m, 8H), 5,30 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 3,84-4,02 (m, 2H), 3,01-3,29 (m, 2H).

Соединение 41

{[(2S)-2-{{[4-Бромфенил]амино}карбонил}окси]-3-фенилпропаноил}(метил)амино}уксусная кислота

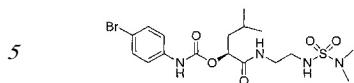


45

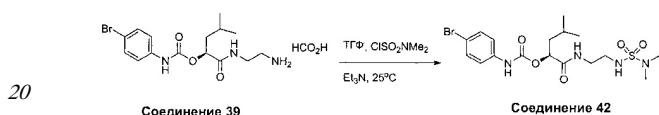
Твердое белое вещество; $[\alpha]D=-16,1$ ($c=1,00$, MeOH); ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ : 7,21-7,40 (m, 9H), 5,58 (dd, $J=8,5, 5,3$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=17,3$ Гц, 1H), 3,03-3,21 (m, 5H).

Соединение 42

(1S)-1-{[(2-{[(Диметиламино)сульфонил]амино}этил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты



Раствор Соединения 39 (78 мг, 0,19 ммоль) в 14 мл безводного ТГФ, N,N-диметилсульфомоилхлориде (33 мг, 0,23 ммоль) и Et₃N (48 мг, 0,48 ммоль) 14 мл перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали 10 этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления на силикагеле с применением этилацетата: гексана (8:2) с получением 15 Соединения 42 в виде твердого белого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 600 МГц) δ: 7,32-7,47 (m, 4H), 4,97-5,07 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,07-3,19 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,2 Гц, 6H).



Биологические данные

Биологическая активность соединений Формулы I изложена ниже в Таблице 4. Клетки CHO-Gα16, стабильно экспрессирующие FPR2, культивировали в среде (F12, 10% ФБС, 1% PSA, 400 мкг/мл генетицина и 50 мкг/мл гигромицина), и клетки HEK- Gqi5, стабильно экспрессирующие FPR1, культивировали в среде (DMEM с высоким содержанием глюкозы, 10% FBS, 1% PSA, 400 мкг/мл генетицина и 50 мкг/мл гигромицина). В целом, за день до начала эксперимента клетки высевали при плотности 18000 клеток/лунку в 384-луночный планшет с прозрачным дном, покрытый поли-D-лизином. На следующий день измеряли кальциевую активность, вызванную исследуемым соединением, при помоши FLIPR^{Tetra}. Планшеты с лекарственным средством готовили в 384-луночных микропланшетах с применением роботизированных систем дозирования жидкостей EP3 и MultiPROBE. Соединения тестировали при концентрациях от 0,61 до 10000 нМ. Результаты выражены в виде EC₅₀ (нМ) и % значений эффективности.

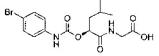
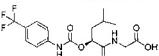
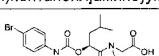
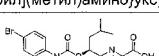
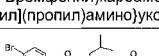
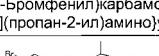
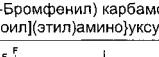
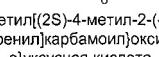
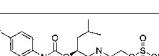
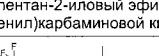
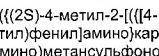
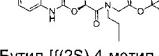
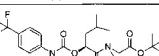
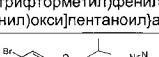
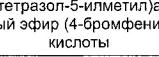
35

Таблица 4

Соединение №	Структура/ Название по IUPAC	FPR2 Ga16- CHO EC ₅₀ (%эф.)
1	 t-butyl-[(2S)-2-[(4-Bromophenyl)carbamoil]oxyl]-4-methylpentanoate	526 нМ (0,89)
2	 t-butyl-[(2S)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)carbamoil]oxyl]-4-methylpentanoate	2017 нМ (1,12)
3	 t-butyl-[(2S)-2-[(4-Bromophenyl)carbamoil]oxyl]-4-methylpentanoyle(methyl)aminoacetate	109 нМ (1,01)

4		59 нМ (0,97)
5		6,7 нМ (1,01)
6		146 нМ (0,75)
7		35 нМ (0,98)
8		1,8 нМ (1,00)
9		4,4 нМ (1,04)
10		11 нМ (1,03)
11		8,0 нМ (0,97)

25		
30		24,8 нМ (1,00)
35		16,6 нМ (0,99)
40		1,3 нМ (1,01)
45		3,6 нМ (0,96)
16		0,81 нМ (0,98)
17		2,4 нМ (0,91)
18		195 нМ (0,89)

	19	 {{{(2S)-2-{[(4-Bromophenyl)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,84 нМ (1,01)
5	20	 {{{(2S)-2-{[(4-(Трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил}амино}уксусная кислота}	3,9 нМ (0,99)
	21	 {{{(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,25 нМ (1,06)
10	22	 {{{(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,44 нМ (0,91)
	23	 {{{(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,32 нМ (1,05)
15	24	 {{{(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,24 нМ (0,95)
	25	 {{{(2S)-2-{[(4-Бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусная кислота}	0,94 нМ (0,97)
20	26	 {{{(2S)-2-{[(4-(Трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил}амино}уксусная кислота}	0,29 нМ (0,98)
	27	 (2S)-4-Метил-1-(метил[2-(сульфоокси)этил]амино)-1-окспентан-2-иловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты	8,7 нМ (0,99)
25	28	 {{{(2S)-4-Метил-2-{[(4-(Трифторметил)фенил)амино]карбонил}пентаноил}амино}метансульфоновая кислота	4,3 нМ (0,85)
	29	 трем-Бутил-{{{(2S)-4-Метил-2-{[(4-(Трифторметил)фенил)амино]карбонил}окси}пентаноил}амино}ацетат	11,4 нМ (1,01)
30	30	 трем-Бутил-{{{(2S)-4-Метил-2-{[(4-(Трифторметил)фенил)амино]карбонил}окси}пентаноил}амино}ацетат	301 нМ (0,76)
	31	 (1S)-1-{[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты	0,30 нМ (0,95)
35	32	 (1S)-1-{[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир [4-(Трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты	0,66 нМ (1,00)
	33	 (1S)-1-{[(2-{[(трем-бутил)амино]этокси}карбонил}амино]карбонил}-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты	397 нМ (1,03)

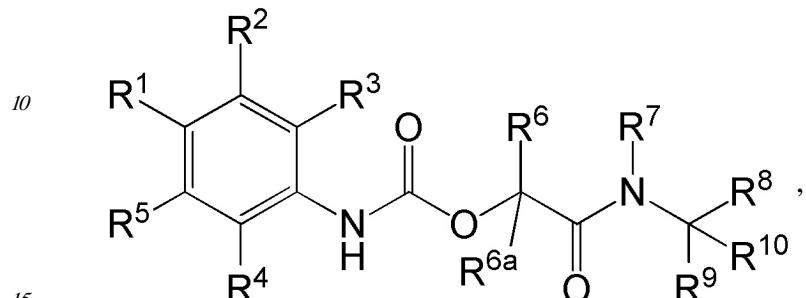
	кислоты:	
5	<p>34</p> <p>трем-Бутил-[(2S)-2-(((4-бромфенил)амино)карбонил)окси]-3-фенилпропаноил[амино]ацетат</p>	106 нМ (1,03)
10	<p>35</p> <p>(1S)-1-бензил-2-оксо-2-[(1Н-тетразол-5-иметил)амино]этиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты</p>	0,83 нМ (1,03)
15	<p>36</p> <p>трем-Бутил-[(2S)-2-(((4-бромфенил)амино)карбонил)окси]-3-фенилпропаноил[(метил)амино]ацетат</p>	11,7 нМ (1,05)
20	<p>37</p> <p>[(2S)-4-метил-2-(((4-(трифторметил)фенил)амино)карбонил)окси]пентаноил(пропил)аминоуксусная кислота</p>	1,2 нМ (1,02)
25	<p>38</p> <p>(Изопропил)(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)амино]карбонил)окси]пентаноиламиноуксусная кислота</p>	0,66 нМ (1,07)
30	<p>39</p> <p>(1S)-1-((2-аминоэтил)амино)карбонил-3-метилбутиловый эфир (4-бромфенил)карбаминовой кислоты</p>	78 нМ (0,89)
35	<p>40</p> <p>((2S)-2-((4-бромфенил)амино)карбонил)окси-3-фенилпропаноиламиноуксусная кислота</p>	1,3 нМ (0,95)
40	<p>41</p> <p>фенилпропаноил аминоуксусная кислота</p>	0,41 нМ (0,98)
45	<p>42</p> <p>(1S)-1-((2-(диметиламино)сульфонил)амино)этил аминоуксусная кислота</p>	125 нМ (0,99)
Промежуточное соединение 1	<p>(S)-трем-Бутил-2-((4-Бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентаноат</p>	Не определено
Промежуточное соединение 2	<p>трем-Бутил-(2S)-4-Метил-2-((4-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси]пентаноат</p>	10000 нМ (0,56)
Промежуточное соединение 3	<p>(2S)-2-((4-Бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентановая кислота</p>	8,6 нМ (0,85)
Промежуточное соединение 4	<p>(2S)-4-Метил-2-[((4-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси]пентановая кислота</p>	24,7 нМ (0,88)
Промежуточное соединение 2а	<p>трем-Бутил-(2S)-2-((4-бромфенил)амино)карбонил)окси)-3-фенилпропаноат</p>	2195 нМ (0,55)

Промежуточное соединение 4а	 $(2S)\text{-}2\text{-}\left(\left(\left(4\text{-бромфенил}\right)\text{амино}\right)\text{карбонил}\right)\text{окси}\text{-}3\text{-фенилпропановая кислота}$	1,43 нМ (1,03)
------------------------------------	--	-------------------

5

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой I:



формула I

где R^1 представляет собой галоген, фторированный C_{1-8} алкил или перфторированный C_{1-8} алкил;

20 B^2 представляет собой Н:

\mathbb{R}^3 представляет собой Н-

R^4 представляет собой Н:

R^5 представляет собой Н:

²⁵ В⁶ представляет собой II

К предстаиает собой Н, С₁₋₈ алики или -CH₂C₆₋₁₀арил,

R^{α} представляет собой H ;

R' представляет собой H или C_{1-8} алкил;

30 R^8 представляет собой Н;

R^9 представляет собой H;

R^{10} представляет собой $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OH$, $-(CH_2)_nC(O)R^{17}$, $-(CH_2)_nOS$

(O)₂OH, -(CH₂)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CH₂)_nP(O)(OC₁₋₆ алкил)₂ или гетероцикл, где гетероцикл

представляет собой ароматическоеmonoциклическое 5-6-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота;

R^{16} представляет собой Н или $-C(O)(C_{1-8}$ алкил);

R^{17} представляет собой OH или -OC₁₋₈ алкил:

P^{18} выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}(\text{O})\text{P}^{17}$ и $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-алкил})$:

R^{19} представляет собой Н и

или энантиомер указанного соединения:

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

R^6 представляет собой H, C₁₋₈ алкил или -CH₂C₆₋₁₀арил;

R^{6a} представляет собой H и

R^7 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

n равен 0 или 1;

R^9 представляет собой H;

R^{10} представляет собой $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{17}$, $-(CH_2)_nS(O)_2OH$, $-(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$,

$-(CH_2)_nP(O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$ или гетероцикл, где гетероцикл представляет собой ароматическоеmonoциклическое 5-6-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота;

R^{16} представляет собой H или $-C(O)(C_{1-8}$ алкил);

R^{17} представляет собой OH или $-OC_{1-8}$ алкил;

R^{18} представляет собой H и

R^{19} представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

R^1 выбран из галогена, фторированного C_{1-8} алкила и перфторированного C_{1-8} алкила;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой H, C_{1-8} алкил или $-CH_2C_{6-10}$ арил;

R^{6a} представляет собой H;

R^9 представляет собой H;

R^{10} представляет собой $-(CH_2)_nOR^{16}$, $-(CH_2)_nC(O)R^{17}$, $-(CH_2)_n-S(O)_2OH$, $-(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$,

$-(CH_2)_n-P(O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$ или гетероцикл, где гетероцикл представляет собой ароматическоеmonoциклическое 5-6-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота;

R^{16} представляет собой H или $-C(O)(C_{1-8}$ алкил);

R^{17} представляет собой OH или $-OC_{1-8}$ алкил;

R^{18} представляет собой H и

R^{19} представляет собой H.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что

каждый C_{1-8} алкил независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила и

R^7 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

6. Соединение по п. 1, выбранное из:

трет-бутил- $\{[(2S)-2-[(4\text{-бромфенил})карбамоил]окси]-4\text{-метилпентаноил]амино}\}$ ацетата;

трет-бутил- $\{[(2S)-4\text{-метил-2-}(\{[4\text{-трифторметил}]\text{фенил}]\text{карбамоил}\}окси)\text{пентаноил]амино}\}$ ацетата;

- трет-бутил-{{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(метил)амино}ацетата;
- (2S)-1-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- 5 диэтил-{{(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил}амино}метил)fosфоната;
- (2S)-1-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 10 (2S)-1-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- диэтил-{{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}метил)fosфоната;
- трет-бутил-{{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}ацетата;
- 15 трет-бутил-{{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}ацетата;
- трет-бутил-{{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}ацетата;
- трет-бутил-{{метил[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил]амино}ацетата;
- 20 трет-бутил-{{этил[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил]амино}ацетата;
- (2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- 25 (2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- 30 (2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- 2-{{(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил}амино}этилацетата;
- {{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусной кислоты;
- 35 {{(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил}амино}уксусной кислоты;
- {{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(метил)амино}уксусной кислоты;
- {{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}уксусной кислоты;
- 40 {{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;
- {{(2S)-2-[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}уксусной кислоты;
- 45 {{метил[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил]амино}уксусной кислоты;
- {{этил[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)фенил)карбамоил]окси}пентаноил]амино}уксусной кислоты;

- (2S)-4-метил-1-{ метил[2-(сульфоокси)этил]амино }-1-оксонентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- ((2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)метансульфоновой кислоты;
- 5 трет-бутил-[{(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}](пропил)амино]ацетата;
- трет-бутил-(изопропил{(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)ацетата;
- (1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира
- 10 (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- (1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;
- (1S)-1-{[(2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- 15 трет-бутил-{[(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси]-3-фенилпропаноил} амино]ацетата;
- (1S)-1-бензил-2-оксо-2-[{[1Н-тетразол-5-илметил)амино]этилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- трет-бутил-{[(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]
- 20 (метил)амино]ацетата;
- {[(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил} (пропил)амино]уксусной кислоты;
- (изопропил{(2S)-4-метил-2-[{[4-(трифторметил)фенил]амино}карбонил)окси]пентаноил}амино)уксусной кислоты;
- 25 (1S)-1-{[(2-аминоэтил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;
- {[(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил]амино}уксусной кислоты;
- {[(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил](метил)амино}
- 30 уксусной кислоты и
- (1S)-1-{[(2-{[(диметиламино)сульфонил]амино}этил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты
- или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.
7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:
- 35 (S)-трет-бутил-2-(((4-бромфенил)карбамоил)окси)-4-метилпентаноата;
- (2S)-2-{[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентановой кислоты;
- трет-бутил-(2S)-4-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноата;
- (2S)-4-метил-2-{[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентановой кислоты;
- трет-бутил-(2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноата и
- 40 (2S)-2-{[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропановой кислоты и энантиомеров указанных соединений.
8. Фармацевтическая композиция, обладающая действием модулятора N-формилпептидного рецептора 2 (FPR2), содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.
- 45 9. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что соединение выбрано из:
- трет-бутил-{[(2S)-2-{[(4-бромфенил)карбамоил]окси}-4-метилпентаноил]амино}

ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(метил)амино}ацетата;

(2S)-1-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

диэтил-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}метил)fosфоната;

(2S)-1-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

(2S)-1-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

диэтил-{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}амино}метил)fosфоната;

трет-бутил-{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}ацетата;

трет-бутил-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}ацетата;

(2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

(2S)-4-метил-1-оксо-1-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]пентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

(2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

(2S)-4-метил-1-[метил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]-1-оксопентан-2-илового эфира [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

2-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино} этилацетата;

{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(метил)амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропил)амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(пропан-2-ил)амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-2-{{(4-бромфенил)карбамоил}окси}-4-метилпентаноил}(этил)амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил}амино}уксусной кислоты;

уксусной кислоты;

{ этил[(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)фенил]карбамоил}окси)пентаноил]амино}уксусной кислоты;

(2S)-4-метил-1-{метил[2-(сульфоокси)этил]амино}-1-оксонентан-2-илового эфира

5 (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

({{(2S)-4-метил-2-([{{4-(трифторметил)фенил}амино}карбонил}окси]пентаноил}амино}метансульфоновой кислоты;

трет-бутил-[{(2S)-4-метил-2-([{{4-(трифторметил)фенил}амино}карбонил}окси]пентаноил} (пропил)амино]ацетата;

10 трет-бутил-(изопропил{{(2S)-4-метил-2-([{{4-(трифторметил)фенил}амино}карбонил}окси]пентаноил}амино)ацетата;

(1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

(1S)-1-{[этил(1Н-тетразол-5-илметил)амино]карбонил}-3-метилбутилового эфира

15 [4-(трифторметил)фенил]карбаминовой кислоты;

(1S)-1-[{{2-[(трет-бутокси)карбонил}амино}этил}амино]карбонил]-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

трет-бутил-{{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил}амино}ацетата;

20 (1S)-1-бензил-2-оксо-2-[(1Н-тетразол-5-илметил)амино]этанового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

трет-бутил-{{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил}(метил)амино}ацетата;

[{(2S)-4-метил-2-([{{4-(трифторметил)фенил}амино}карбонил}окси]пентаноил}

25 (пропил)амино]уксусной кислоты;

(изопропил{{(2S)-4-метил-2-([{{4-(трифторметил)фенил}амино}карбонил}окси]пентаноил}амино)уксусной кислоты;

(1S)-1-{{(2-аминоэтил)амино}карбонил}-3-метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты;

30 {{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил}амино}уксусной кислоты;

{{(2S)-2-({[(4-бромфенил)амино]карбонил}окси)-3-фенилпропаноил}(метил)амино}уксусной кислоты и

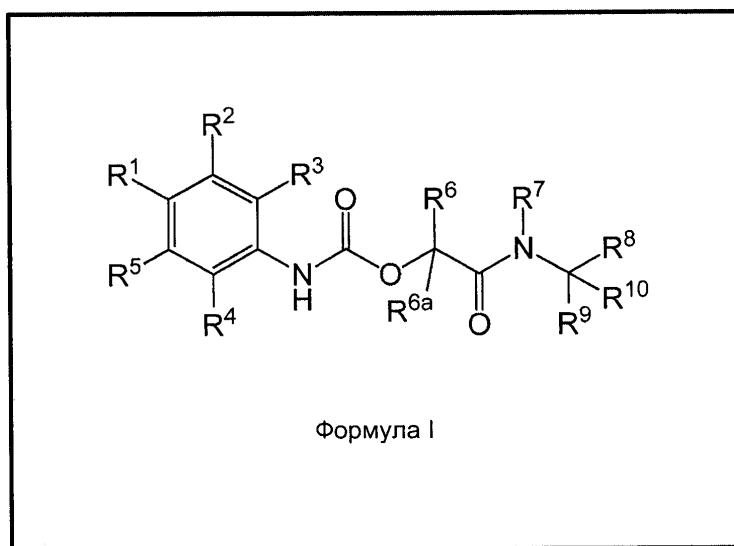
(1S)-1-{{(2-{{(диметиламино)сульфонил}амино}этил)амино}карбонил}-3-

35 метилбутилового эфира (4-бромфенил)карбаминовой кислоты.

10. Применение соединения по п. 1 для лечения состояния, облегчаемого модуляцией FPR2.

11. Применение по п. 10, отличающееся тем, что указанное состояние выбрано из увеита, синдрома сухого глаза, ангиогенеза роговицы, послеоперационного заживления

40 раны роговицы, воспаления после хирургического удаления катаракты, заживления кожной раны, гипертрофических рубцов, келоидов, ожогов и алопеции (рубцовой и нерубцовой форм).



ФИГ. 1