



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007123394/04, 25.11.2005

(30) Конвенционный приоритет:
29.11.2004 FR 0412646

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2009 Бюл. № 1

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.06.2007(86) Заявка РСТ:
FR 2005/002931 (25.11.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/056695 (01.06.2006)

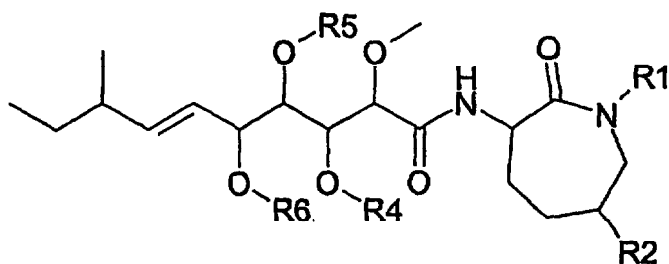
Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

(71) Заявитель(и):
АВЕНТИС ФАРМА С.А. (FR)(72) Автор(ы):
ЧЖАН Цзидун (FR),
БХАТНАГАР Неерджа (US)

(54) БЕНГАМИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЗАМЕЩЕННЫЙ КАПРОЛАКТАМНЫЙ ЦИКЛ, СПОСОБ
ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ, ИХ СОДЕРЖАЩИЕ, И ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Продукт следующей общей формулы (I)

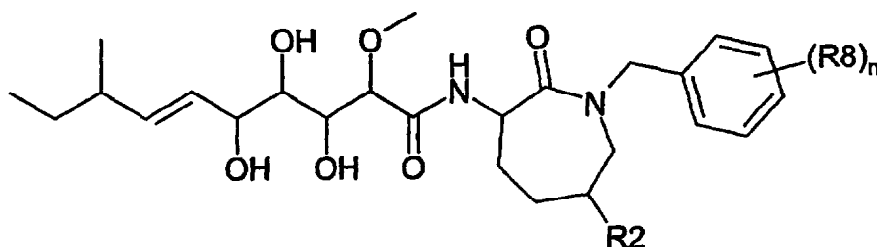


отличающийся тем, что

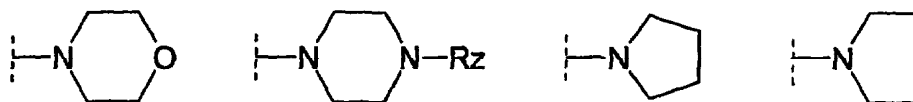
- (i) R1 независимо выбран из группы, состоящей из
H, -(C₁-C₂₄)алкила, -(C₃-C₉)циклоалкила, гетероциклоалкила, -(C₃-C₂₄)алкилена,
гетероциклоалкилена, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, арилалкилена,
гетероарилалкилена, -(C₁-C₈)алкиларил(C₁-C₂₄)алкила, -(C₁-C₈)алкиларил-O-(C₁-C₂₄)алкила;
- (ii) R2 независимо выбран из группы, состоящей из H, OR₇, OCO(R₇), в котором R₇
выбран из группы, состоящей из -(C₁-C₂₄)алкила, (C₃-C₉)циклоалкила,
гетероциклоалкила, -(C₃-C₂₄)алкилена, гетероциклоалкилена, арила, гетероарила,
арилалкила, гетероарилалкила, арилалкилена,
гетероарилалкилена, -(C₁-C₈)алкиларил(C₁-C₂₄)алкила, -(C₁-C₈)алкиларил-O-(C₁-C₂₄)алкила;
- (iii) R₄, R₅ и R₆, каждый независимо выбран из группы, состоящей из

H, $-(C_1-C_6)$ ацила, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_1-C_6)$ алкиларила, $-(C_1-C_6)$ алкилгетероарила, -арила, -гетероарила, -арилалкилена, -гетероариалкилена; при условии, что когда R4, R5, R6, каждый представляет собой H, и R1 представляет собой H или метил, тогда R2 не является H или OH, причем продукт находится в форме:

- 1) рацемической смеси, или
- 2) обогащен одним стереоизомером, или
- 3) обогащен одним энантиомером, и может быть превращен в соль.
2. Продукт по п.1, отличающийся тем, что R4, R5 и R6, каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и $-(C_1-C_6)$ ацила.
3. Продукт по п.2, отличающийся тем, что каждый из R4, R5 и R6 представляет собой H.
4. Продукт по п.1, отличающийся тем, что R4, R5 и R6 представляет собой H, R2 является H.
5. Продукт по п.1, отличающийся тем, что R4, R5 и R6 представляет собой $-(C_1-C_6)$ ацил, R2 представляет собой H.
6. Продукт по п.1, отличающийся тем, что R4, R5 и R6 представляет собой H, R2 является OH.
7. Продукт по п.1, отличающийся тем, что R4, R5 и R6 представляет собой $-(C_1-C_6)$ ацил, R2 является OH.
8. Продукт по п.1 следующей общей формулы (II)

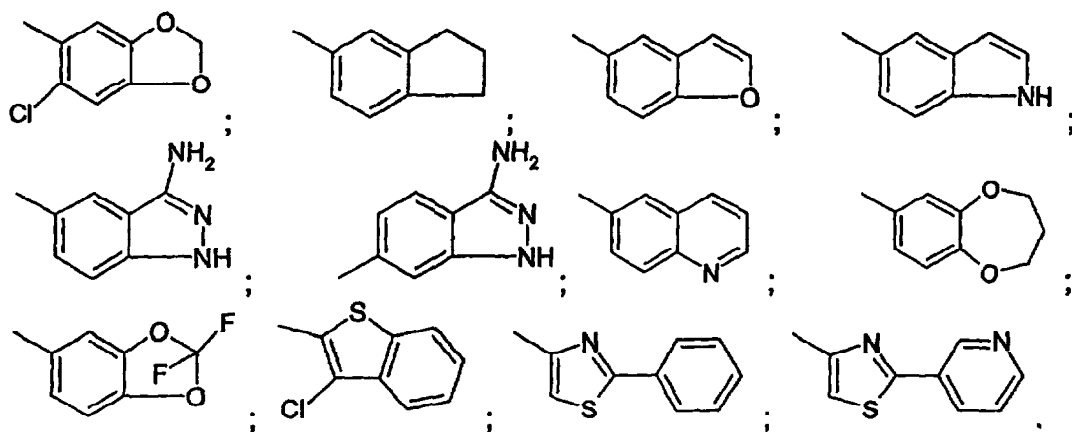


в которой R8 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, CN, $O(C_1-C_{24})$ алкила, $OCO(C_1-C_{24})$ алкила, $-(C_1-C_4)$ алкиларила, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарила; в которой n=0, 1, 2, 3, 4 или 5 и в которой R2 выбран из группы, состоящей из H, OH, $O(C_1-C_{24})$ алкила, $OCO(C_1-C_{24})$ алкила, $OCO(C_3-C_9)$ циклоалкила, $-OCO(C_1-C_8)$ алкиларил(C_0-C_{24})алкила, $-OCO(C_1-C_8)$ алкиларил- $O-(C_1-C_{24})$ алкила,

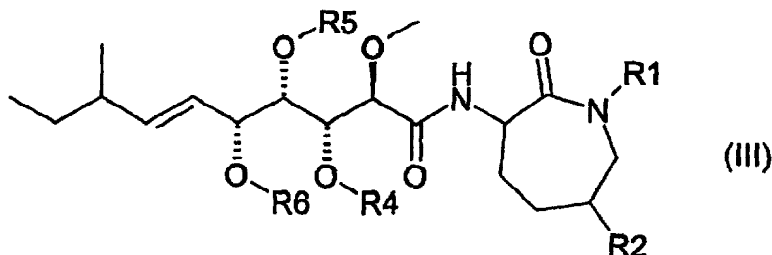


в которой каждый Rz независимо выбран из группы, состоящей из H, $COO(R_{10})$, $CONH(R_{10})$, $CO(R_{10})$, R_{10} ; в которой каждый R_{10} независимо выбран из $-(C_1-C_4)$ алкила, галогенированного $-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ алкиларила, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарила, в которой каждый R_{10} , необязательно замещен заместителем, выбранным из OH, галогена, $-(C_1-C_4)$ алкила, $-O-(C_1-C_4)$ алкила, $-(C_1-C_4)$ алкиларила, арила, $-(C_1-C_4)$ алкилгетероарила, -гетероарила.

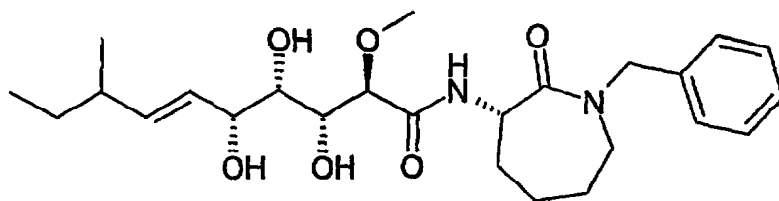
9. Продукт по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что R1 представляет собой $-(C_1-C_8)$ алкиларил, замещенный 0-5 заместителями R8, одинаковыми или различными, выбранными из H, галогена, алкила, галогенированного алкила, галогенированного O-алкила, NH_2 , арила, гетероарила.
10. Продукт по п.9, отличающийся тем, что R8 независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C(CH_3)_3$, F, CF_3 , OCF_3 , и в котором n=0, 1, 2, 3, 4 или 5.
11. Продукт по пп.1-7, отличающийся тем, что R1 представляет собой $-(C_1-C_8)$ алкиларил, в котором арил выбран из группы, состоящей из



12. Продукт по п.1, отличающийся тем, что абсолютная конформация атомов углерода, несущих заместители OCH_3 , OR_4 , OR_5 и OR_6 , является такой, как представлено в следующей общей формуле (III)



13. Продукт по п.1, отличающийся тем, что представляет собой



14. Продукт по п.1, отличающийся тем, что представляет собой
 N-[(S)-1-(4-бензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(4-трет-бутилбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-2-оксо-1-(3-трифторметилбензил)пергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-2-оксо-1-(4-трифторметоксибензил)пергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(4-фторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-2-оксо-1-(3,5-дифторбензил)пергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(3,4-дифторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,
 N-[(S)-1-(2,3,4,5,6-пентафторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,

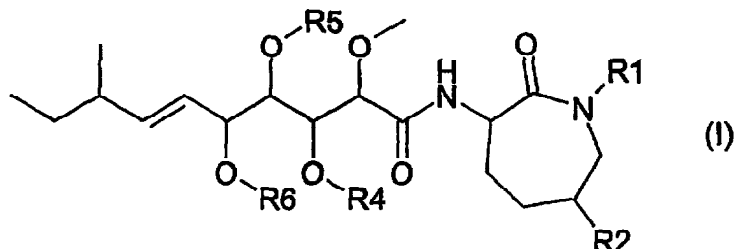
N-[(S)-1-(4-циано-3-фторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,

N-[(S)-1-(3-циано-4-фторбензил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,

N-[(S)-1-(3-амино-1H-индазол-6-илметил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид,

N-[(S)-1-(3-амино-1H-индазол-5-илметил)-2-оксопергидроазепин-3-ил]-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-тригидрокси-2-метокси-8-метилдец-6-енамид.

15. Способ получения продукта следующей общей формулы (I)

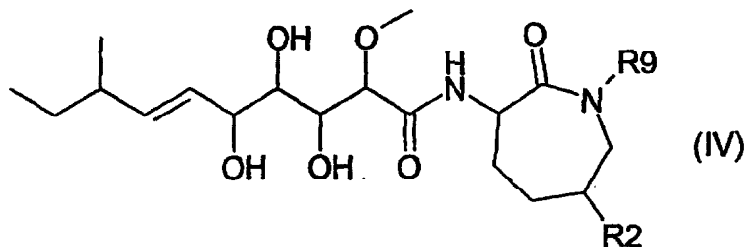


в которой R1, R2, R4, R5 и R6 являются такими, как определено выше, отличающийся тем, что включает в себя следующие стадии:

- 1) культивирование и выращивание *Mucosoccus virescens*;
- 2) выделение из вышеупомянутой культуры фракции, богатой бенгамидами;
- 3) введение заместителей R1-R6 в продукт, полученный из фракции, богатой бенгамидами, с получением продукта общей формулы (I).

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что дополнительно содержит стадию очистки фракции, богатой бенгамидами, предшествующую стадии 3.

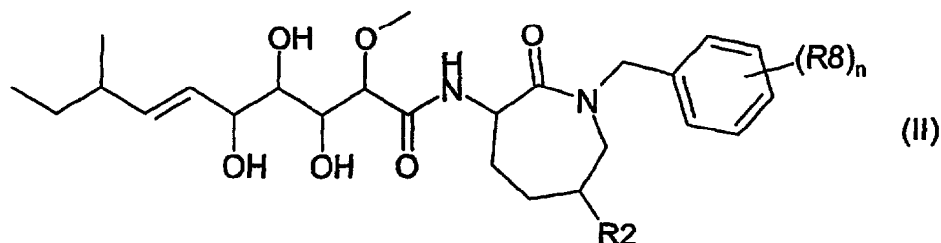
17. Способ по п.15 или 16, отличающийся тем, что фракция, богатая бенгамидами, содержит продукты следующей общей формулы (IV)



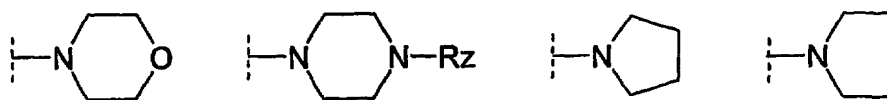
в которой R9 представляет собой H или метил, и R2 представляет собой H или OH.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что стадия 3 введения заместителей R1-R6 включает в себя стадию, на которой заместитель R1 вводят в продукт общей формулы (IV) после защиты его свободных спиртовых функциональных групп.

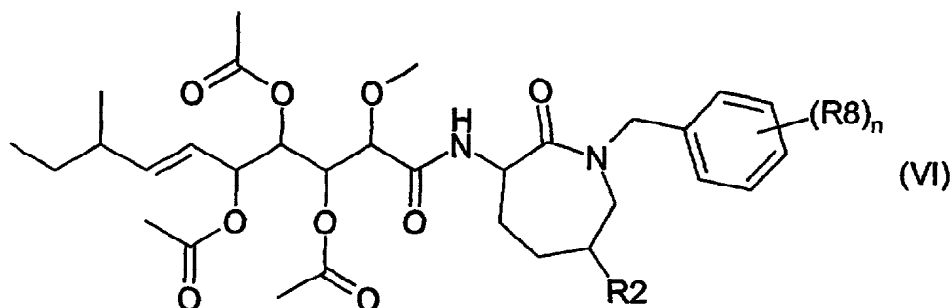
19. Способ получения продукта следующей общей формулы (II)



в которой R2 представляет собой H или OH, и R8 выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, CN, O (C₁-C₂₄) алкила, OCO(C₁-C₂₄) алкила, -(C₁-C₄) алкиларила, -(C₁-C₄) алкилгетероарила; в которой n=0, 1, 2, 3, 4 или 5 и в которой R2 выбран из группы, состоящей из H, OH, O (C₁-C₂₄) алкила, OCO (C₁-C₂₄) алкила, OCO(C₃-C₉) циклоалкила, -OCO(C₁-C₈) алкиларил(C₀-C₂₄) алкила, -OCO(C₁-C₈)алкиларил-O-(C₁-C₂₄) алкила,

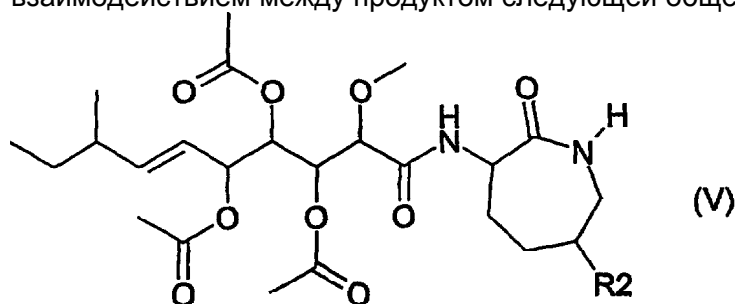


в которой каждый Rz независимо выбран из группы, состоящей из H, COO(R10), CONH(R10), CO(R10), R10; в которой каждый R10 независимо выбран из -(C₁-C₄)алкила, галогенированного -(C₁-C₄) алкила, -(C₁-C₄)алкиларила, -(C₁-C₄) алкилгетероарила, в которой каждый R10 необязательно замещен заместителем, выбранным из OH, галогена, -(C₁-C₄) алкила, -O-(C₁-C₄)алкила, -(C₁-C₄)алкиларила, арила, -(C₁-C₄)алкилгетероарила, -гетероарила, содержащий стадию, на которой продукт следующей общей формулы (VI)

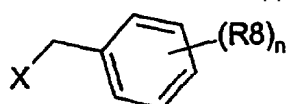


в которой R2 представляет собой H или OCOCH₃, и R8 и n являются такими, как определено выше, омыляют с получением продукта общей формулы (II).

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что продукт общей формулы (VI) получают взаимодействием между продуктом следующей общей формулы (V):

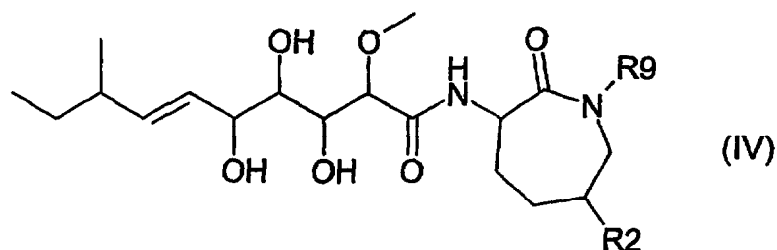


и бензилгалогенидом



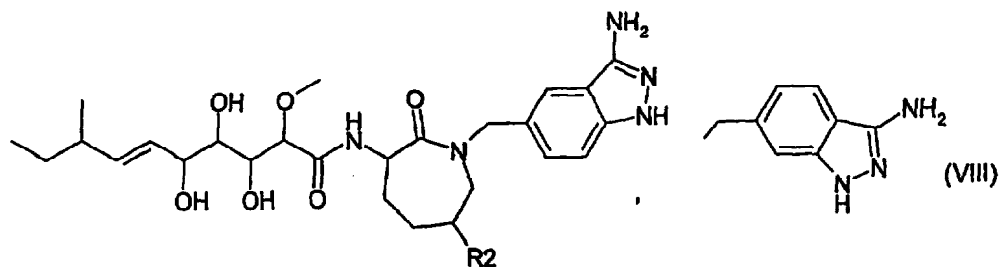
в котором X представляет собой галоген, и R8 и n являются такими, как определено выше, в присутствии основания.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что продукт общей формулы (V) получают ацетилированием продукта следующей общей формулы (IV)

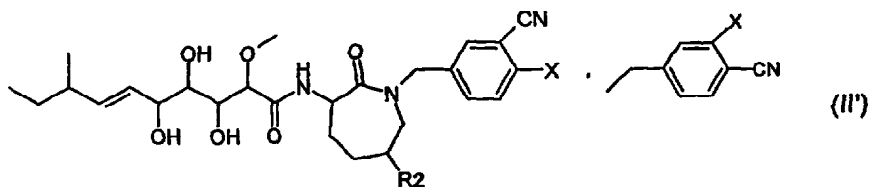


в которой R9 представляет собой H, и R2 представляет собой H или OH.

22. Способ получения продукта следующей общей формулы (VIII)



содержащий стадию, на которой продукт следующей общей формулы (II'):



вводят в контакт с $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ в растворителе, таком как этанол или бутанол, затем нагревают с получением продукта общей формулы (VIII).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая продукт по любому из пп.1-14 в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

24. Применение продукта по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства, применяемого при лечении патологического состояния.

25. Применение по п.24, отличающееся тем, что патологическое состояние представляет собой рак.