



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012103671/04, 02.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
19.06.2006 US 60/815,218(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена: 2009101319  
16.01.2009

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2013 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

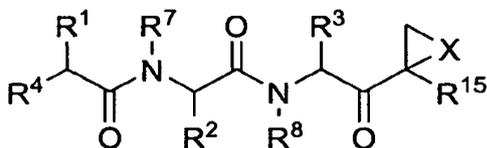
**ПРОТЕОЛИКС, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ШЕНК Кевин Д. (US),  
ПАРЛАТИ Франческо (US),  
ЧЖОУ Хань-Цзе (US),  
СИЛЬВЕН Катрин (US),  
СМИТ Марк С. (US),  
БЕННЕТТ Марк К. (US),  
ЛЭЙДИГ Гай Дж. (US)**(54) **ПЕПТИДНЫЕ ЭПОКСИКЕТОНЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где каждый Ar независимо представляет собой ароматическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями;

каждый A независимо выбран из C=O, C=S и SO<sub>2</sub>; или

A необязательно представляет собой ковалентную связь, когда является смежным по отношению к присутствующему Z;

B отсутствует или представляет собой N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>;

L отсутствует;

M отсутствует или представляет собой C<sub>1-12</sub>алкил;

Q отсутствует;

X выбран из O, S, NH и N-C<sub>1-6</sub>алкила;

Y отсутствует или выбран из C=O и SO<sub>2</sub>;

каждый Z независимо выбран из O, S, NH и N-C<sub>1-6</sub>алкила; или

Z необязательно представляет собой ковалентную связь, когда является смежным по отношению к присутствующему A;

$R^1$  выбран из H,  $-C_{1-6}$ алкил-В,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ алкоксиалкила, арила и  $C_{1-6}$ арилалкила;

$R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, выбран из арила,  $C_{1-6}$ арилалкила, гетероарила и  $C_{1-6}$ гетероарилалкила;

$R^4$  представляет собой  $N(R^5)L-Q-R^6$ ;

$R^5$  представляет собой H;

$R^6$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, Ar-Y-, карбоциклила, гетероциклила, N-концевой защитной группы, арила,  $C_{1-6}$ арилалкила,  $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ алкила-,  $R^{14}Z-C_{1-8}$ алкила-,  $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- $C_{1-8}$ алкила-,  $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ алкил-ZAZ- $C_{1-8}$ алкила-, гетероциклилM-ZAZ- $C_{1-8}$ алкила-,  $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ алкила-,  $(R^{13})_2N-C_{1-12}$ алкила-,  $(R^{13})_3N^+-C_{1-12}$ алкила-, гетероциклилM-, карбоциклилM-,  $R^{14}SO_2C_{1-8}$ алкила- и  $R^{14}SO_2NH$ , или

$R^5$  и  $R^6$ , вместе представляют собой  $C_{1-6}$ алкил-Y- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-ZAZ- $C_{1-6}$ алкил, ZAZ- $C_{1-6}$ алкил-ZAZ- $C_{1-6}$ алкил, ZAZ- $C_{1-6}$ алкил-ZAZ или  $C_{1-6}$ алкил-A, тем самым образуя кольцо;

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ арилалкила;

$R^9$  выбран из водорода, OH и  $C_{1-6}$ алкила; и

$R^{10}$  представляет собой N-концевую защитную группу;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из водорода, катиона металла,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, арила и  $C_{1-6}$ арилалкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-6}$ алкила; и

$R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила и  $C_{1-6}$ арилалкила;

$R^{15}$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C(O)OC_{1-6}$ алкила,  $-C(O)NHC_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ арилалкила;

при условии, что в любом случае присутствия последовательности ZAZ, по меньшей мере один член последовательности должен быть другим, чем ковалентная связь.

2. Соединение по п.1, где  $R^6$  представляет собой N-концевую защитную группу.

3. Соединение по п.2, где  $R^6$  выбран из трет-бутоксикарбонила, бензилоксикарбонила, бензоила, флуорен-9-илметоксикарбонила, трифенилметила и трихлорэтоксикарбонила.

4. Соединение по п.1, где углерод, имеющий заместитель  $R^1$ , имеет стереохимическую конфигурацию D.

5. Соединение по п.1, где A представляет собой  $C=O$ .

6. Соединение по п.1, где M представляет собой  $C_{1-8}$ алкил.

7. Соединение по п.1, где B отсутствует.

8. Соединение по п.1, где X представляет собой O.

9. Соединение по п.1, где Z представляет собой O.

10. Соединение по п.1, где  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой H.

11. Соединение по п.1, где  $R^9$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.
12. Соединение по п.1, где  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбраны из водорода, катиона металла и  $C_{1-6}$ алкила.
13. Соединение по п.1, где  $R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ алкил-В и  $C_{1-6}$ аралкила.
14. Соединение по п.13, где  $R^1$  замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксидов, галогенов, амидов, аминогрупп, карбоновых кислот или ее солей, сложного эфира, тиола или простого тиоэфира.
15. Соединение по п.13, где  $R^1$  выбран из метила, этила, изопропила, карбоксиметила и бензила.
16. Соединение по п.1, где  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$ аралкила и  $C_{1-6}$ гетероаралкила.
17. Соединение по п.16, где  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$ алкилфенила,  $C_{1-6}$ алкилиндолила,  $C_{1-6}$ алкилтиенила,  $C_{1-6}$ алкилтиазолила и  $C_{1-6}$ алкилизотиазолила.
18. Соединение по п.17, где  $R^2$  замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксидов, галогенов, амидов, аминогрупп, карбоновых кислот или ее солей, сложного эфира, тиола и простого тиоэфира.
19. Соединение по п.17, где  $R^2$  замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, тригалогеналкила, алкокси, гидроксидов и циано.
20. Соединение по п.17, где  $R^2$  выбран из  $C_{1-6}$ алкилфенила и  $C_{1-6}$ алкилиндолила.
21. Соединение по п.1, где  $R^3$  выбран из  $C_{1-6}$ аралкила  $C_{1-6}$  гетероаралкила.
22. Соединение по п.21, где  $R^3$  амещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксидов, галогенов, амидов, аминогрупп, карбоновых кислот или ее солей, сложного эфира, тиола или простого тиоэфира.
23. Соединение по п.21, где  $R^3$  замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, тригалогеналкила, алкокси, гидроксидов и циано.
24. Соединение по п.21, где  $R^3$  выбран из  $C_{1-6}$ алкилфенила и  $C_{1-6}$  алкилиндолила.
25. Соединение по п.1, где  $R^6$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ аралкила и  $C_{1-6}$ гетероаралкила.
26. Соединение по п.1, где  $R^6$  выбран из бутила, аллила, пропаргила, фенилметила, 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.
27. Соединение по п.1, где  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из водорода и  $C_{1-6}$ алкила.
28. Соединение по п.1, где углерод, имеющий заместитель  $R^2$ , имеет стереохимическую конфигурацию D.
29. Соединение по п.1, где углерод, имеющий заместитель  $R^3$ , имеет стереохимическую конфигурацию D.
30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.