



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2008126246/04**, **21.12.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**21.12.2006**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**23.12.2005 US 60/753,628**

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2010** Бюл. № 3

(45) Опубликовано: **27.09.2013** Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 1604977 A**, **14.12.1997**. **US 4780528 A**, **25.10.1998**. **WO 02/39976 A**, **23.05.2002**. **Tetrahedron**, **52(47)**, **1996**, **1517-1530**. **RU 2243214 C2**, **27.12.2004**.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **23.07.2008**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2006/048790 (21.12.2006)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2007/078990 (12.07.2007)**

Адрес для переписки:  
**190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,  
ООО "ПАТЕНТИКА"**

(72) Автор(ы):

**ЛАРСЕН Бьярн Дью (DK),  
ПЕТЕРСЕН Йорген Соберг (DK),  
ХАУГАН Кетил Йорген (DK),  
БУТЕРА Джон А. (US),  
ХЕНАН Джеймс К. (US),  
КЕРНС Эдвард Х. (US),  
ПЯТНИЦКИЙ Евгений Львович (US)**

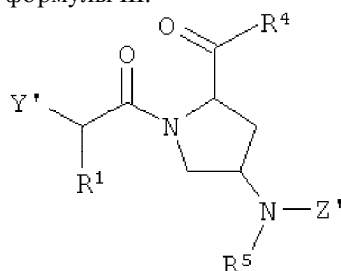
(73) Патентообладатель(и):

**ВАЙЕТ (US),  
ЗИЛАНД ФАРМА А/С (DK)**

**(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МИМЕТИКИ ЛИЗИНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к  
модифицированным миметикам лизина



или его фармацевтически приемлемой соли,

где  $R^1$  означает H;  $Y'$  означает  $NR^2R^3$ ;  $R^2$  означает H;  $R^3$  означает H,  $C_{1-10}$ алкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ;  $R^4$  означает OH или  $NH_2$ ;  $R^5$  независимо означает H,  $C_{1-10}$ алкил, возможно замещенный галогеном, циклопропил, циклобутил, цикlopентил;  $R^6$  независимо означает H,  $C_{1-10}$ алкил, возможно замещенный галогеном;  $Z'$  означает бензоил, который возможно содержит в качестве заместителей 1-5 групп Q, при этом Q независимо означает F, Cl, Br, I,  $C_{1-10}$ алкил,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $O-C_{1-10}$ алкил, OH,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-10}алкил)$ ,  $N(C_{1-10}алкил)_2$  и  $NHC(O)C_{1-10}алкил$ . Соединения проявляют антиаритмическую активность, что позволяет

использовать их для лечения сердечно-  
сосудистого заболевания. 4 н. и 16 з.п. ф-лы, 3

табл., 17 схем, 1 ил.

R U 2 4 9 4 0 9 5 C 2

R U 2 4 9 4 0 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 494 095** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

**C07D 207/16** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008126246/04, 21.12.2006**

(24) Effective date for property rights:  
**21.12.2006**

Priority:

(30) Convention priority:  
**23.12.2005 US 60/753,628**

(43) Application published: **27.01.2010 Bull. 3**

(45) Date of publication: **27.09.2013 Bull. 27**

(85) Commencement of national phase: **23.07.2008**

(86) PCT application:  
**US 2006/048790 (21.12.2006)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/078990 (12.07.2007)**

Mail address:  
**190000, Sankt-Peterburg, VOKh-servis 1125, OOO  
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

**LARSEN B'jarn D'ju (DK),  
PETERSEN Jorgen Soberg (DK),  
KhAUGAN Ketil Jorgen (DK),  
BUTERA Dzhon A. (US),  
KhENAN Dzhejms K. (US),  
KERNs Ehdvard Kh. (US),  
PJatNITsKIJ Evgenij L'vovich (US)**

(73) Proprietor(s):

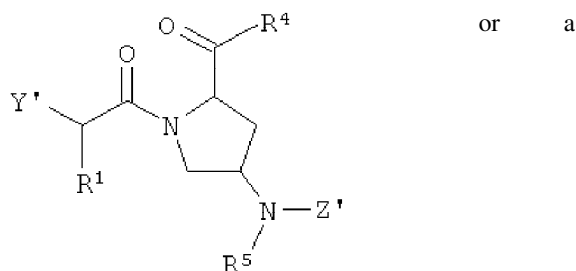
**VAJET (US),  
ZILAND FARMA A/S (DK)**

(54) **MODIFIED LYSINE MIMETIC**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to modified lysine  
mimetics of formula III:



pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:  
 $R^1$  means H;  $Y^f$  means  $NR^2R^3$ ;  $R^2$  means H;

$R^3$  means H,  $C_{1-10}$  alkyl,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ;  
 $R^4$  means OH or  $NH_2$ ;  $R^5$  independently means H,  
 $C_{1-10}$  alkyl optionally substituted by halogen,  
cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl;  
 $R^6$  independently means H,  $C_{1-10}$  alkyl optionally  
substituted by halogen;  $Z^f$  means benzoyl which  
optionally contains 1-5 groups Q as substitutes; Q  
independently means F, Cl, Br, I,  $C_{1-10}$  alkyl,  $CF_3$ ,  
 $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $O-C_{1-10}$  alkyl OH,  $NH_2$ ,  
 $NH(C_{1-10}$  alkyl),  $N(C_{1-10}$  alkyl) $_2$  and  
 $NHC(O)C_{1-10}$  alkyl.

EFFECT: compounds show antiarrhythmic activity  
that enables using them for treating a cardiovascular  
disease.

20 cl, 3 tbl, 18 dwg

Текст описания приведен в факсимильном виде.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям - миметикам лизина, обладающим полезным фармакологическим действием, таким как антиаритмическая активность, и необходимыми параметрами биодоступности. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат указанные соединения, и способам использования и получения указанных соединений и композиций.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Широкое признание приобретает идея о том, что межклеточная коммуникация имеет важное значение для гомеостаза, пролиферации и дифференцировки клеток. Как полагают, в установлении такой коммуникации участвуют щелевые соединения. Считается, что данные структуры предоставляют возможность для соединения клеток и осуществления «переговоров». (Смотри общее изложение, Sperelakis N., eds., *Cell Interactions and Gap Junctions*, CRC Press, Inc. (1989)). Связь между щелевыми соединениями называется «межклеточной коммуникацией по щелевому соединению (МКЩС)».

В целом, щелевые соединения - специальные участки клеточной мембраны, содержащие скопления от сотен до тысяч плотно упакованных каналов, которые непосредственно соединяют цитоплазму двух соседних клеток. Каналы щелевых соединений состоят из двух полуканалов, или коннексонов, отходящих от каждой из двух соседних клеток. В свою очередь, каждый коннексон состоит из шести белков, называемых коннексинами.

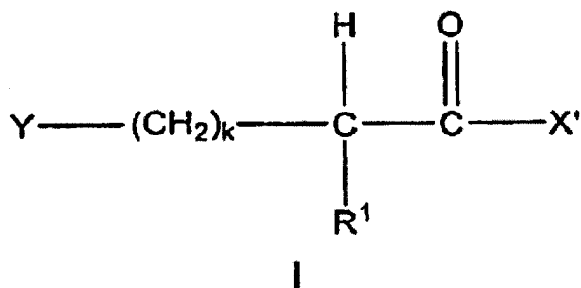
В сердце проведение электрических импульсов осуществляется через щелевые соединения. Нарушение МКЩС связано с различными болезненными состояниями, включая заболевание сердца. Например, доказано, что у мышей, гетерозиготных по гену Sx43, отвечающему за определенный вентрикулярный коннексин, развивается спонтанная вентрикулярная аритмия и наступает внезапная сердечная смерть. (Guerrero et al., *J.Clin. Invest.*, 99, 1991-1998 (1997)). Снижение экспрессии Sx43 у гетерозиготных мышей

напрямую связано с ростом случаев вентрикулярной аритмии при ишемической болезни. (Lerner et al., *Circulation*, 101, 547-552 (2000)). Несколько других исследований продемонстрировали снижение экспрессии или изменение распределения Sx43 при хронической ишемической болезни сердца, гибернирующем или гипертрофированном сердце. (Kaprelian et al., *Circulation*, 97, 651-660 (1998); Peters et al., *Circulation*, 88, 864-875 (1993); Saffitz et al., *Cardiovasc. Res.*, 42, 309-317 (1999)).

Идентифицировано несколько пептидов, воздействующих на МКЩС, включая антиаритмические пептиды AAP (Aonuma et al., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 28, 3332-3339 (1980)), AAP10 (Dhein et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 350, 174-184 (1994); Muller et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 327, 65-72 (1997)) и HP5 (раскрыто в Патенте США №4775743). Но вместе с тем данные пептиды обладают нежелательными особенностями, включающими низкую стабильность, короткий период полураспада, а также недостаток биодоступности при пероральном введении препарата.

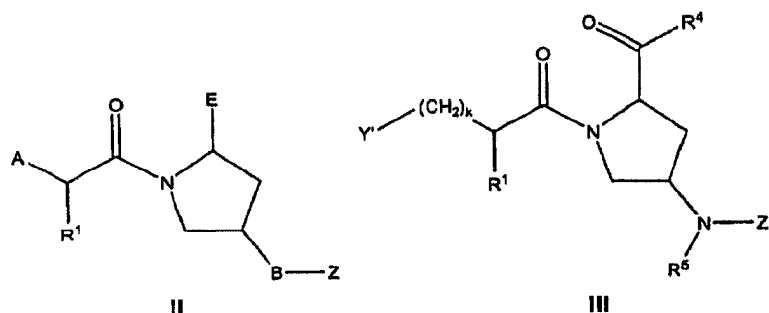
### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В целом, настоящее изобретение относится к соединениям - миметикам лизина, обладающим полезным фармакологическим действием, таким как антиаритмическая активность, и необходимыми свойствами биодоступности. Предложены соединения, представленные общей Формулой I:



а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой OX, OR<sup>2</sup>, NXR<sup>2</sup> или NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; k равно 0, 1 или 2; X представляет собой H или миметик лизина; X' представляет собой OR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> или миметик лизина; R<sup>1</sup> представляет собой H, возможно, имеющий заместители C<sub>1-10</sub> алкил, возможно, имеющий заместители C<sub>6-20</sub> арил, возможно, имеющий заместители C<sub>7-20</sub> аралкил или боковую цепь аминокислоты; и R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены согласно настоящему описанию.

Конкретные примеры соединений согласно настоящему изобретению включают аналоги 4-амино-пирролидин-2-карбоновой кислоты (4-аминопролин, 4 Amp), формулы II и III которых приведены ниже:



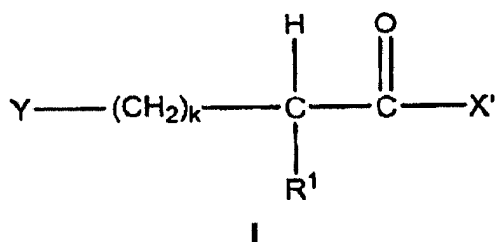
а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где A, B, E, k, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y', Z и Z' определены в данном документе.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

На Фиг. 1 показаны результаты анализа влияния соединений на замедление предсердной проводимости, вызванное метаболическим стрессом, а также *in vitro* модель, описанные в Naugan et al., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 537-545 (2005).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены соединения, представленные Формулой I:



а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y выбран из OX, OR<sup>2</sup>, NXR<sup>2</sup> и NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

$k$  равно 0, 1 или 2;

X представляет собой Н или миметик лизина;

$X'$  выбран из  $OR^3$ ,  $NR^2R^3$  и миметика лизина;

$R^1$  выбран из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила или боковой цепи аминокислоты;

$R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо выбран из группы, в состав которой входит H, возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил, возможно, имеющий заместители  $C_{3-20}$  циклоалкил, возможно, имеющий заместители  $C_{7-20}$  аралкил, возможно, имеющий заместители  $C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий заместители 3-20-членный циклогетероалкил, возможно, имеющий заместители 5-20-членный гетероарил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^6$  и  $S(O)_2NR^6R^7$ ;

в качестве альтернативы,  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, возможно, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q;

$R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо выбран из группы, в состав которой входит H, возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил, возможно, имеющий заместители  $C_{3-20}$  циклоалкил, возможно, имеющий заместители  $C_{2-10}$  алкенил, возможно, имеющий заместители  $C_{2-10}$  алкинил, возможно, имеющий заместители  $C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий заместители  $C_{7-20}$  аралкил, возможно, имеющий заместители 3-20-членный циклогетероалкил, возможно, имеющий заместители 5-20-членный гетероарил,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ;

в качестве альтернативы,  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, возможно, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q;

$R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо выбран из группы, в состав которой входит H, возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил; возможно, имеющий заместители  $C_{3-20}$  циклоалкил; возможно, имеющий заместители  $C_{2-10}$  алкенил, возможно, имеющий заместители  $C_{2-10}$  алкинил, возможно, имеющий заместители  $C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий заместители  $C_{7-20}$  аралкил, возможно, имеющий заместители 3-20-членный циклогетероалкил, возможно, имеющий заместители 5-20-членный гетероарил;

Q в каждом из вариантов независимо выбран из возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила; возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего

заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила; возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила; F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $S^+R^8_2$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $S(O)_2OH$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_2R^9$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $NR^8R^9$ ,  $NR^8C(O)R^9$ ,  $NR^8C(O)OR^9$ ,  $NR^8C(O)NR^8R^9$ ,  $N^+R^8_3$ ;

в случае:

а) если Y представляет собой OX или  $NXR^2$  и X представляет собой H, X' является миметиком лизина;

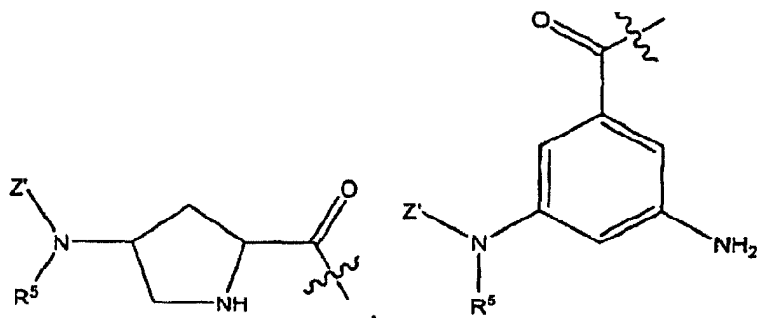
б) если Y представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ ; X' является миметиком лизина; и

в) соединение не является 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислотой или 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопиперидин-2-карбоновой кислотой.

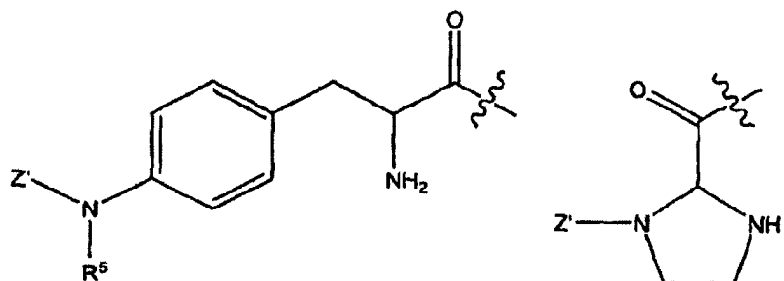
Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают указанные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой OX или  $NXR^2$ , X' представляет собой  $OR^3$  или  $NR^2R^3$ , X является миметиком лизина; при этом миметик лизина выбран из:



5

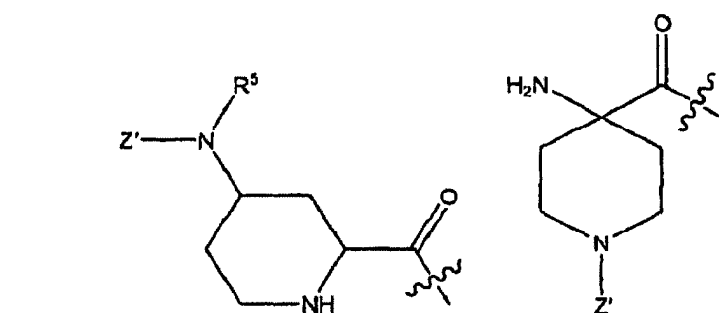


10



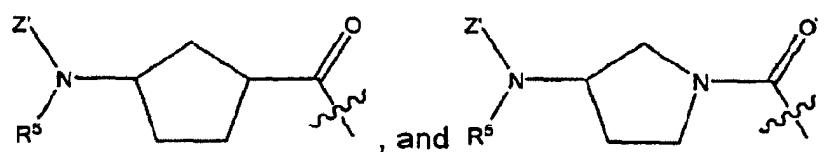
15

20



25

30



40

где:  $Z'$  выбран из H,  $(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила,  $C(O)(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $C(O)(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила,  $(CH_2)_mC(O)$ - $C_{6-20}$  арила,  $(CH_2)_mC(O)$ -5-20-членного гетероарила,  $S(O)_2(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $S(O)_2(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила, при этом каждый из  $C_{6-20}$  арила и 5-20-членного гетероарила возможно, содержит в качестве заместителей 1-5 групп Q;

35

$R^5$  представляет собой H или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил;

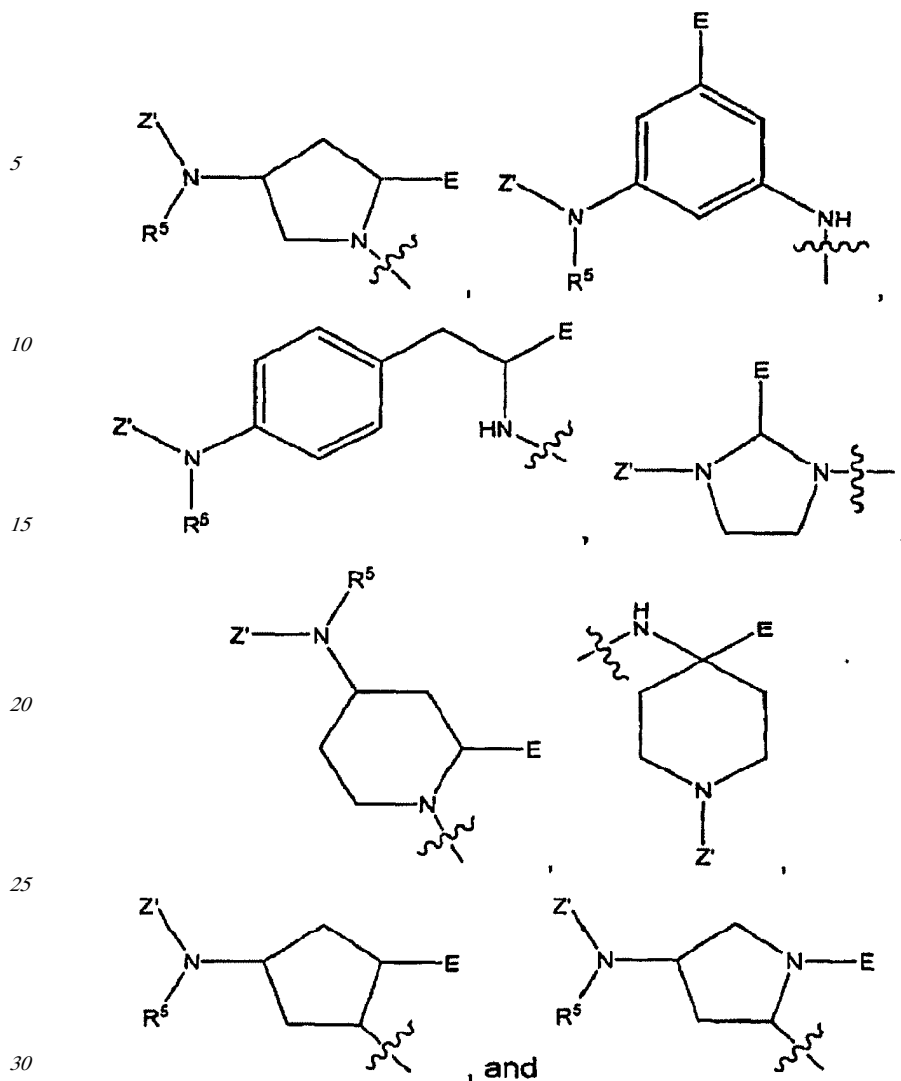
$m$  равно 0, 1 или 2; и

Q,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано выше.

45

В других вариантах реализации изобретения Y представляет собой  $OR^2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $OX$  или  $NXR^2$ , X представляет собой H, X' является миметиком лизина, при этом миметик лизина выбран из:

50



где:  $Z'$  выбран из H,  $(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила,  $C(O)(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $C(O)(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила,  $(CH_2)_mC(O)$ - $C_{6-20}$  арила,  $(CH_2)_mC(O)$ -5-20-членного гетероарила,  $S(O)_2(CH_2)_m$ - $C_{6-20}$  арила,  $S(O)_2(CH_2)_m$ -5-20-членного гетероарила, при этом каждый из  $C_{6-20}$  арила и 5-20-членного гетероарила возможно, содержит в качестве заместителей 1-5 групп Q;

$R^5$  представляет собой H или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил;

$m$  равно 0, 1 или 2; и

E выбран из  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^7$  и биоизостера карбоновой кислоты;

и

Q,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  определены, как указано выше.

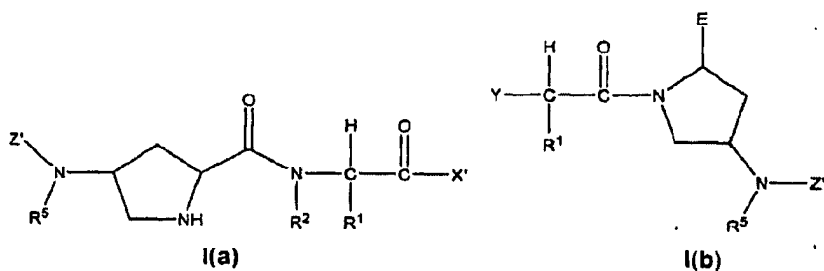
В некоторых примерах вариантов осуществления изобретения E представляет собой C(O)OH. В других - E представляет собой C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (например, C(O)NHR<sup>7</sup> или C(O)NH<sub>2</sub>).

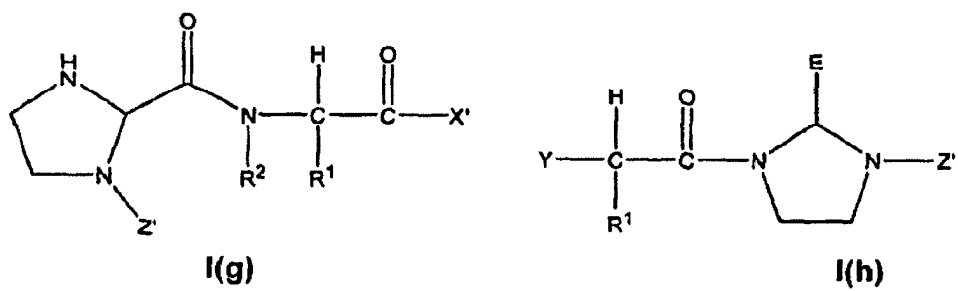
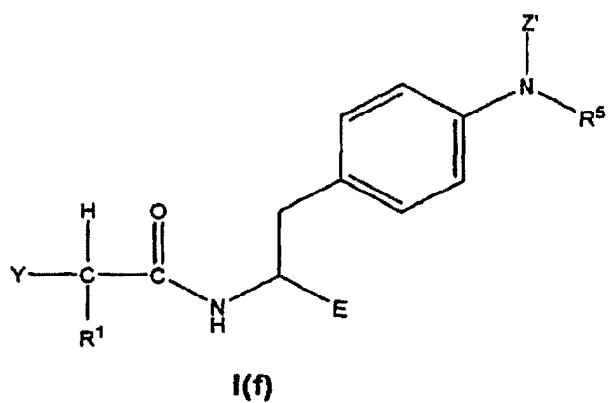
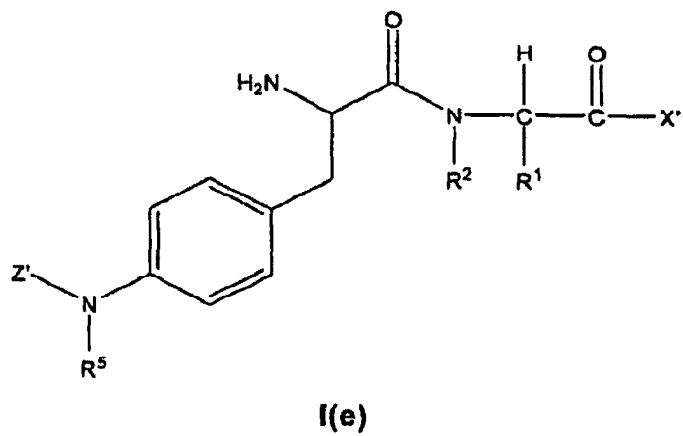
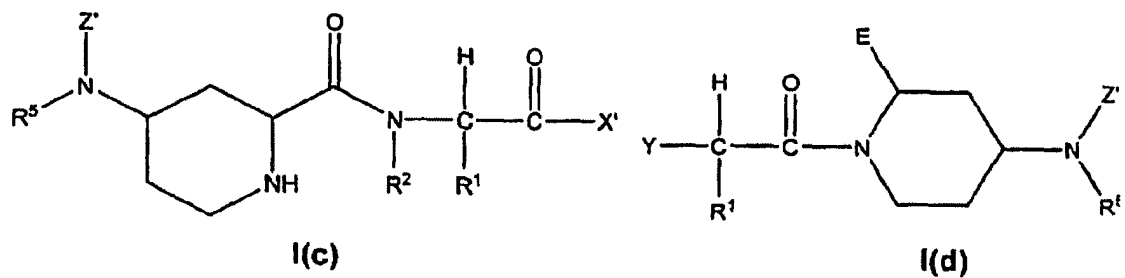
В любом из соединений согласно настоящему изобретению Z' может быть C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub> арилом, , возможно, содержащим в качестве заместителей 1-5 групп Q а m может быть равно 0. Например, Z' может быть бензоилом.

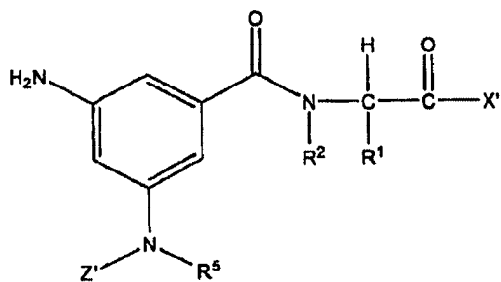
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R<sup>1</sup> представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты. Примеры пригодных боковых цепей аминокислоты для R<sup>1</sup> могут включать, но не ограничиваются боковыми цепями валина, норвалина, лейцина, норлейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина, орнитина, 2,4-диаминомасляной кислоты и 2,6-диаминопимелиновой кислоты.

В некоторых вариантах реализации изобретения k равно 0, в других k равно 1.

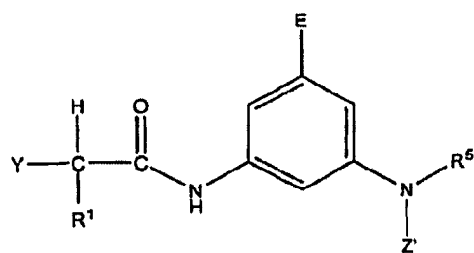
Некоторые соединения согласно настоящему изобретению имеют структуры, представленные ниже Формулами I(a)-I(p), где X' представляет собой OR<sup>3</sup> (например, OH) или NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (например, NH<sub>2</sub>), Y представляет собой OR<sup>2</sup> (например, OH) или NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (например, NH<sub>2</sub>), E представляет собой C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и Z' определены, как указано в данном документе.



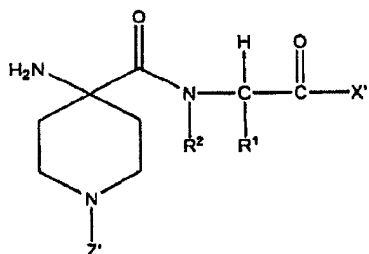




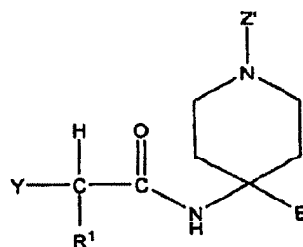
I(i)



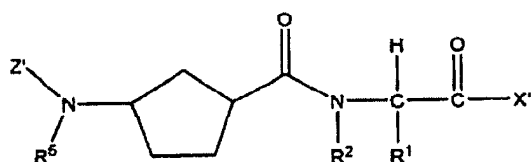
I(j)



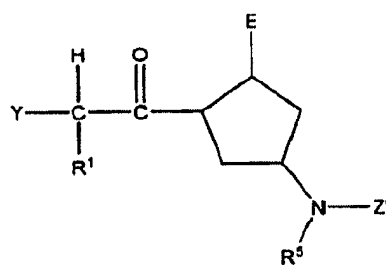
I(k)



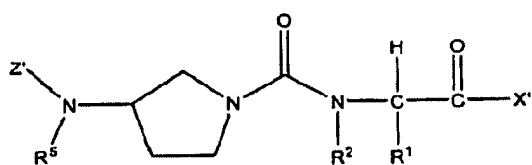
I(l)



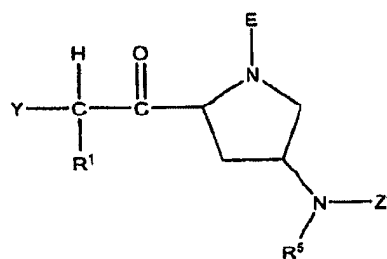
I(m)



I(n)



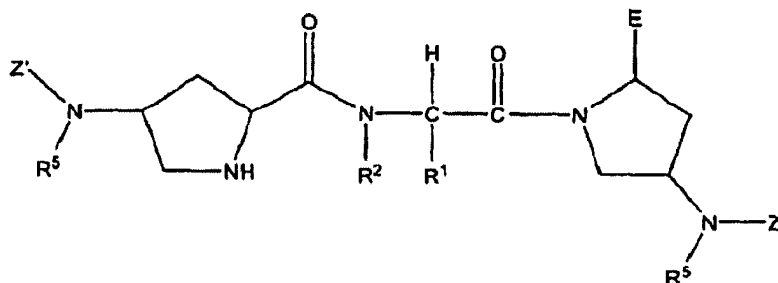
I(o)



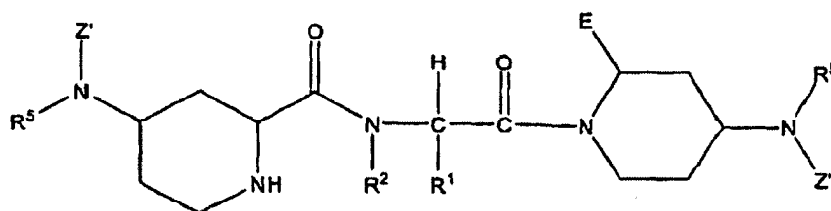
I(p)

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению имеют структуры, представленные Формулами I(q) – I(x) ниже, где  $R^1$ ,  $R^2$ , E и каждый  $R^5$  и  $Z'$  (каждый из

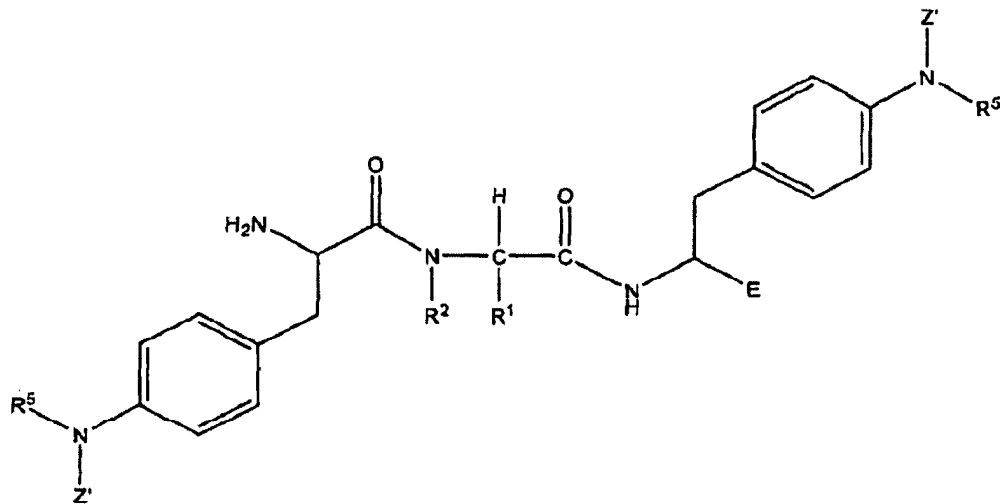
которых может быть одним и тем же или разным) определены, как указано в данном документе.



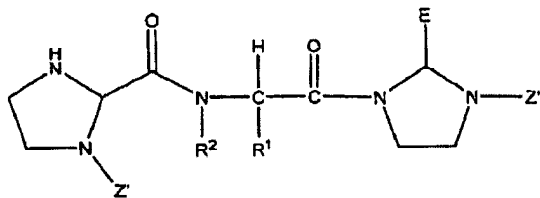
I(q)



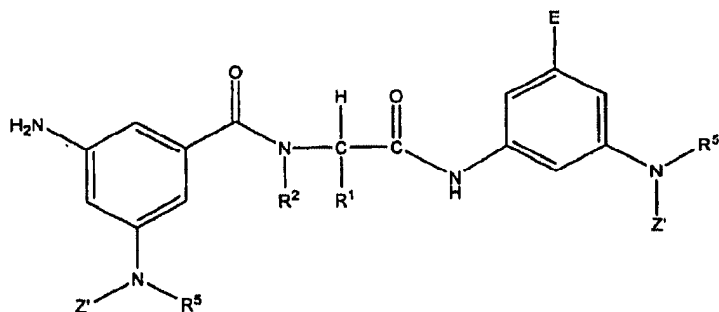
I(r)



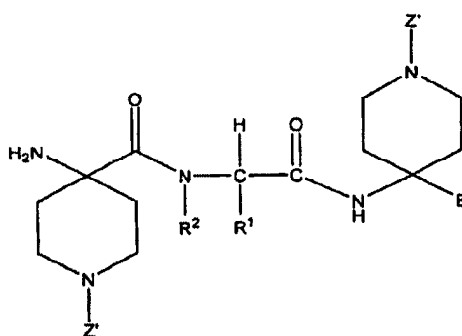
I(s)



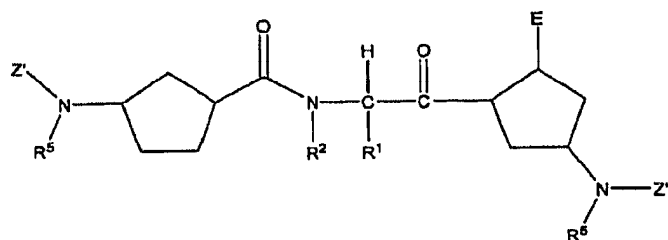
I(t)



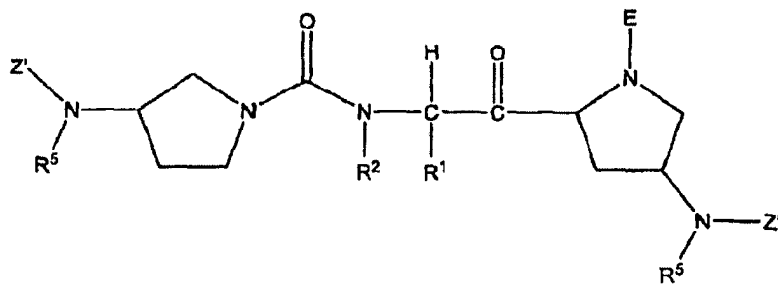
I(u)



I(v)

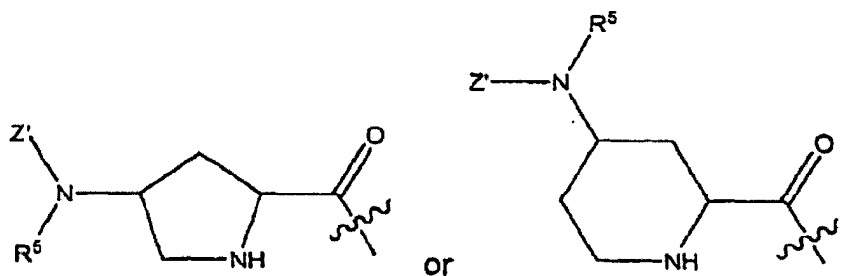


I(w)



I(x)

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где  $X'$  представляет собой  $OR^3$  или  $NR^2R^3$  (например,  $OH$  или  $NH_2$ ),  $Y$  представляет собой  $NXR^2$ ,  $X$  представляет собой

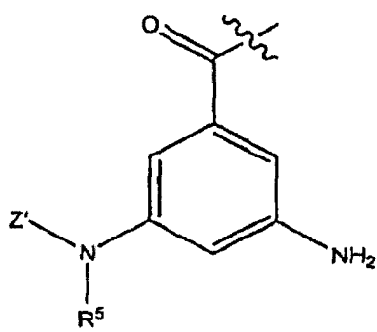


и  $Z'$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных соединений  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий заместителей 1-5 группами  $Q$ ;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой  $H$ . В других,  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислоту выбирают из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других,  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают, но не ограничиваются, 3-[(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-пропионовой кислотой, {[4-(4-нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусной кислотой, 2-[(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-сукцинамической кислотой, 2-[(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-3-фенил-пропионовой кислотой, 2-[(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентановой кислотой, 6-амино-2-(4-бензамидопирролидин-2-



карбоксамидо)-капроновой кислотой, [(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино}-уксусной кислотой, [(4-бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино}-пропионовой кислотой и их фармацевтически приемлемыми солями, эфирами, гидратами и пролекарствами.

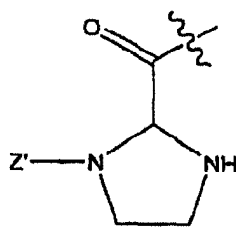
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где  $X^1$  представляет собой  $OR^3$  или  $NR^2R^3$  (например, OH или  $NH_2$ ), Y представляет собой  $NXR^2$ , X представляет собой



и  $Z'$ , k,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных соединений  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q; m равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой H. В других,  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислоту выбирают из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях k равно 0. В других k равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 3-амино-5-бензоиламино-бензоиламино-уксусную кислоту, (3-амино-5-(4-метокси-бензоиламино)-уксусную кислоту, (3-амино-5-(4-метил-бензоиламино)-бензоиламино) уксусную кислоту, (3,5-диамино-бензоиламино)-бензоиламино) уксусную кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

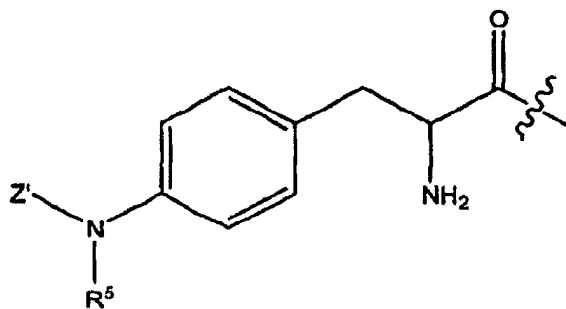
В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры,

гидраты и пролекарства, где  $X'$  представляет собой  $OR^3$  или  $NR^2R^3$  (например,  $OH$  или  $NH_2$ ),  $Y$  представляет собой  $NXR^2$ ,  $X$  представляет собой



и  $Z'$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных соединений  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп  $Q$ ;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой  $H$ . В других,  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других,  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) [(1-бензоил-имидазолидин-2-карбонил)-амино]уксусную кислоту, {[1-(4-нитро-бензоил)-имидазолидин-2-карбонил]}амино]уксусную кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

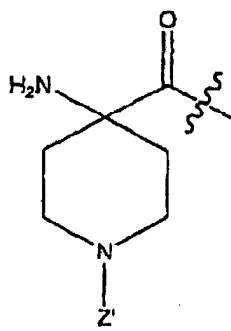
В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где  $X'$  представляет собой  $OR^3$  или  $NR^2R^3$  (например,  $OH$  или  $NH_2$ ),  $Y$  представляет собой  $NXR^2$ ,  $X$  представляет собой



и  $Z'$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных соединений  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в

качестве заместителей 1-5 групп Q; m равно 0 (например, Z' может быть бензоилом). В некоторых соединениях R<sup>1</sup> представляет собой H. В других, R<sup>1</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях k равно 0. В других, k равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации изобретения включают (но не ограничиваются) [2-амино-3-(4-бензоиламино-фенил)-пропиониламино]уксусную кислоту, 2-{2-амино-3[4-(4-метоксибензамидо)-фенил]пропанамидо}уксусную кислоту, 2-{2-амино-3-[4-(4-метилбензамидо)фенил]пропанамидо}уксусную кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

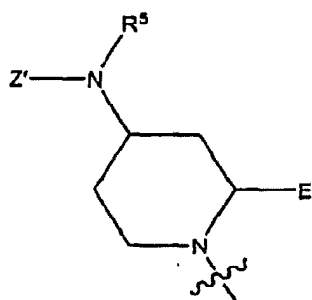
В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения, представленные Формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где X' представляет собой OR<sup>3</sup> или NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (например, OH или NH<sub>2</sub>), Y представляет собой NXR<sup>2</sup>, X представляет собой:



и Z', k, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены, как указано выше. В некоторых примерах данных соединений Z' представляет собой C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub> арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q; m равно 0 (например, Z' может быть бензоилом). В некоторых соединениях R<sup>1</sup> представляет собой H. В других, R<sup>1</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях k равно 0. В других, k равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации

настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) [(4-амино-бензоил-пиперидин-4-карбонил)-амино]уксусную кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

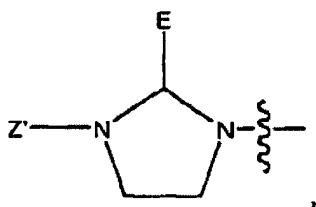
В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ , X' представляет собой



$Z'$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше в том случае, если соединение не представляет собой 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопиперидин-2-карбоновой кислотой. В некоторых примерах данных вариантов осуществления Y представляет собой OH или  $NH_2$ . В некоторых соединениях E представляет собой  $C(O)OR^6$  (например,  $C(O)OH$ ) или  $C(O)NR^6R^7$  (например,  $C(O)NHR^7$  или  $C(O)NH_2$ ). В некоторых соединениях  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой H. В других,  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина (при условии, если соединение не представляет собой 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопиперидин-2-карбоновую кислоту). В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 1-(2-амино-4-карбокси-бутирил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 1-(2-амино-4-метил-пентаноил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 4-бензоиламино-1-(2,6-диамино-гексаноил)-пиперидин-2-

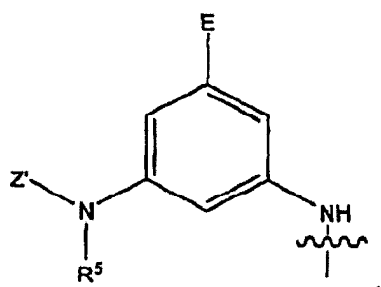
карбоновую кислоту, 1-(2-амино-ацетил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 1-(3-амино-пропионил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 1-[2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропионил]-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 1-(2-амино-3-фенил-пропионил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновую кислоту, 4-бензоиламино-1-(гидрокси-ацетил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ , X' представляет собой



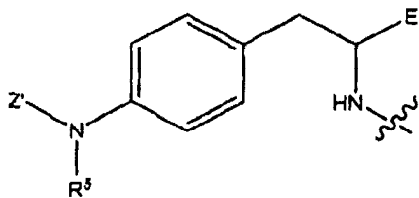
и  $Z'$ ,  $k$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных вариантов осуществления Y представляет собой OH или  $NH_2$ . В некоторых соединениях E представляет собой  $C(O)OR^6$  (например,  $C(O)OH$ ) или  $C(O)NR^6R^7$  (например,  $C(O)NHR^7$  или  $C(O)NH_2$ ). В некоторых соединениях  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой H. В других  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, норвалина, лейцина, норлейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях равно 0. В других,  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 1-(2-амино-4-карбокси-бутироил)-3-бензоил-имидазолидин-2-карбоновую кислоту, 1-бензоил-3-(2-гидрокси-ацетил)-имидазолидин-2-карбоновую кислоту, 1-бензоил-3-(2-гидрокси-ацетил)-имидазолидин-2-карбоновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ , X' представляет собой



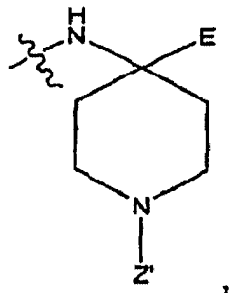
$Z'$ ,  $k$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных вариантов осуществления Y представляет собой OH или  $NH_2$ . В некоторых соединениях E представляет собой  $C(O)OR^6$  (например,  $C(O)OH$ ) или  $C(O)NR^6R^7$  (например,  $C(O)NHR^7$  или  $C(O)NH_2$ ). В некоторых соединениях  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой H. В других  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других,  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 3-бензоиламино-5-(2-гидрокси-ацетиламидо)-бензойную кислоту, 3-(2-аминоацетиламидо)-5-бензамидобензойную кислоту, 3-(2-аминоацетиламидо)-5-(4-метилбензамидо)бензойную кислоту, 3-(2-амино-3-карбамоил-пропиониламино)-5-бензоиламино-бензойную кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где Y представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ , X' представляет собой



и  $Z'$ ,  $k$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных вариантов осуществления  $Y$  представляет собой  $OH$  или  $NH_2$ . В некоторых соединениях  $E$  представляет собой  $C(O)OR^6$  (например,  $C(O)OH$ ) или  $C(O)NR^6R^7$  (например,  $C(O)NHR^7$  или  $C(O)NH_2$ ). В некоторых соединениях  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп  $Q$ ;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой  $H$ . В других  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других,  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 3-(4-бензоиламино-фенил)-2-(2-гидрокси-ацетиламидо)-пропионовую кислоту,  $N$ -{4-[2-карбамоил-2-(2-гидрокси-ацетиламидо)-этил]-фенил}-бензамид и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения предложены соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где  $Y$  представляет собой  $OR^2$  или  $NR^2R^3$ ,  $X'$  представляет собой

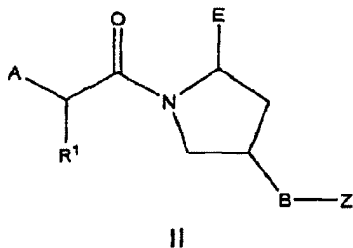


и  $Z'$ ,  $k$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены, как указано выше. В некоторых примерах данных вариантов осуществления  $Y$  представляет собой  $OH$  или  $NH_2$ . В некоторых соединениях  $E$  представляет собой  $C(O)OR^6$  (например,  $C(O)OH$ ) или  $C(O)NR^6R^7$  (например,  $C(O)NHR^7$  или  $C(O)NH_2$ ). В некоторых соединениях  $Z'$  представляет собой  $C(O)(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий заместители 1-5 группами  $Q$ ;  $m$  равно 0 (например,  $Z'$  может быть бензоилом). В некоторых соединениях  $R^1$  представляет собой  $H$ . В других  $R^1$  представляет собой боковую цепью аминокислот, при этом аминокислота выбирается из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина. В некоторых соединениях  $k$  равно 0. В других  $k$  равно 1. Некоторые примеры соединений в соответствии с этими вариантами реализации настоящего изобретения включают (но не ограничиваются) 4-бензоиламино-1-(2-гидрокси-ацетиламидо)-циклогексанкарбоновую кислоту, 4-(2-аминоацетиламидо)-1-бензоилпиперидин-4-карбоновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры описанных здесь соединений. Например, согласно вариантам реализации настоящего изобретения стереохимия дипептидов может быть 2R4R, 2R4S, 2S4S или 2S4R.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет соединения Формулы II:





и их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где

A представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$ ;

k равно 0, 1 или 2;

$\text{Y}'$  представляет собой  $\text{OR}^2$  или  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

$\text{R}^1$  выбирают из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{1-10}$  алкила; возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{6-20}$  арила; возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{7-20}$  аралкила и боковой цепи аминокислоты;

в альтернативном варианте, A и  $\text{R}^1$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-20-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q;

B выбирают из  $\text{NR}^5$ ,  $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}$ ,  $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}$  и амидной биоизостеры;

n равно 0, 1 или 2;

Z выбирают из H,  $(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$  арила, возможно, имеющего в качестве заместителей 1-5 групп Q, и  $(\text{CH}_2)_m\text{-5-20-членного}$  гетероарила, возможно, имеющего в качестве заместителей 1-5 групп Q,;

m равно 0, 1 или 2;

E выбирают из  $\text{C(O)OR}^6$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ , биоизостеры карбоновой кислоты и амидной биоизостеры;

Q в каждом из вариантов независимо выбирают из возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^8$ ,  $\text{SR}^8$ ,  $\text{S}^+\text{R}^8_2$ ,  $\text{S(O)R}^8$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ ,  $\text{S(O)}_2\text{OH}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{NR}^8\text{S(O)}_2\text{R}^9$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^8$ ,  $\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{OC(O)R}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{NR}^8\text{C(O)R}^9$ ,  $\text{NR}^8\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{NR}^8\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{N}^+\text{R}^8_3$ ;

$R^2$  и  $R^3$  каждый независимо выбирают из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^6$  и  $S(O)_2R^6R^7$ ;

в альтернативном варианте,  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, возможно, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q;

$R^5$  представляет собой H или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил;

$R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо выбирают из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ;

в альтернативном варианте,  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, возможно, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q; и

$R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо выбирают из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила, при условии, если соединение не представляет собой 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации изобретения A представляет собой  $(CH_2)_k-Y'$  и  $Y'$  представляют собой  $NR^2R^3$ . Примеры этих вариантов осуществления изобретения включают соединения, где  $R^2$  представляет собой H и  $R^3$  выбран из H (т.е.  $Y'$

представляет собой  $\text{NH}_2$ ), возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{1-10}$  алкила,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  и  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ . В некоторых примерах А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$ ,  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$  и  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{H}$  или возможно, имеющий заместители  $\text{C}_{1-10}$  алкил. В других примерах А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$ ,  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$ , каждый независимо представляет собой возможно, имеющий заместители  $\text{C}_{1-10}$  алкил. В других вариантах реализации изобретения  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{OR}^2$  и  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_{1-10}$  алкил. В каждом из данных примеров  $k$  может быть равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения А и  $\text{R}^1$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-20-членное гетероциклическое соединение, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из  $\text{O}$ ,  $\text{N}$ ,  $\text{S}$  и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q. Примеры гетероциклических групп могут включать, но не ограничиваются, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, оксазолидин, тиазолидин, имидазолидин, пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, фуран, тифуран, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, оксадиазол, тиadiaзол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, индол, бензофуран и бензотиофен, каждый из которых, возможно, имеет заместитель(и). Типичные соединения по данным вариантам реализации изобретения включают, но не ограничиваются 4-бензамидо-1-(1H-имидазол-2-карбонил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой, 4-бензамидо-1-(1H-пиразол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой, 4-бензамидо-1-(1H-имидазол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации изобретения В представляет собой  $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ ,  $n$  равно 0 (т.е. В представляет собой  $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ ), Z представляет собой  $\text{C}_6$ -арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q, или 5-20 членный гетероарил, , возможно, содержащий в качестве заместителей 1-5 групп Q. Примеры данных вариантов осуществления изобретения включают соединения, где  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$  (т.е. В представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ ). В некоторых соединениях Z представляет собой фенил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q, такими как, например,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{C}_{1-10}$  алкил,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{O-C}_{1-10}$  алкил,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-10}$  алкил),  $\text{N}(\text{C}_{1-10}$  алкил) $_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-10}$  алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения В-Z представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ -фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой  $(\text{CH}_2)_m$ -5-20 членный гетероарил, , возможно,

содержащий в качестве заместителей 1-5 групп Q. В некоторых вариантах реализации изобретения  $m$  равно 0. Типичные соединения по данным вариантам реализации изобретения включают, но не ограничиваются 1-(2-аминоацетил)-4-  
 5 (пиколинамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-  
 (никотинамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-  
 (изоникотинамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-  
 10 (пиримидин-5-карбоксамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-  
 (2-фторбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(3-  
 фторбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(4-  
 15 фторбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(2-  
 метилбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(3-  
 метилбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(4-  
 метилбензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(4-  
 20 метоксибензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(3-  
 метоксибензамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(4-  
 гидроксibenзамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(3-  
 25 гидроксibenзамидо)пирролидин-2-карбоновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации изобретения В представляет собой  
 30  $NR^5(CH_2)_nC(O)$ ,  $n$  равно 0 (т.е. В представляет собой  $NR^5(C(O))$ ), Z представляет собой  
 $(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q, или  $(CH_2)_m$ -  
 5-20 членный гетероарил, , возможно, содержащий в качестве заместителей 1-5 групп Q,  
 где  $m$  равно 1 или 2. Неограничивающим примером данных вариантов осуществления  
 35 изобретения является 1-(2-аминоацетил)-4-(2-фениацетамидо)пирролидин-2-карбоновая  
 кислота. В других вариантах реализации изобретения В представляет собой  
 $NR^5(CH_2)_nC(O)$ ,  $n$  равно 1 или 2. Неограничивающим примером этих вариантов  
 40 осуществления изобретения является 1-(2-аминоацетил)-4-(2-оксо-2-  
 фенилэтиламино)пирролидин-2-карбоновая кислота.

В других вариантах реализации изобретения В представляет собой  $NR^5$ ,  $R^5$   
 45 представляет собой H, Z представляет собой  $(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в  
 качестве заместителей 1-5 групп Q, или  $(CH_2)_m$ -5-20 членный гетероарил, , возможно,  
 содержащий в качестве заместителей 1-5 групп Q, и  $m$  равно 0 (например, 1-(2-  
 50 аминоацетил)-4-(фениламино)пирролидин-2-карбоновая кислота) или 1 (например, 1-(2-

аминоацетил)-4-(бензиламино)пирролидин-2-карбоновая кислота). В других же вариантах реализации изобретения В представляет собой  $NR^5(CH_2)_nS(O)_2$ ,  $n$  равно 0 (т.е. В представляет собой  $NR^5(S(O)_2)$ , Z представляет собой  $(CH_2)_m-C_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q, или  $(CH_2)_m-5-20$  членный гетероарил, , возможно, содержащий в качестве заместителей 1-5 групп Q. Неограничивающим примером данных вариантов осуществления изобретения является 1-(2-аминоацетил)-4-(фенилсульфонамидо)пирролидин-2-карбоновая кислота.

В других же вариантах реализации изобретения В представляет собой амидную биоизостеру, такую как, например, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, триазол, оксадиазол, тиадиазол или тетразол, каждый из которых, возможно, имеет заместитель(и)ным. Типичные соединения по данным вариантам реализации изобретения включают, но не ограничиваются 1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(5-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(5-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислотой, 1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенил-1Н-имидазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислотой.

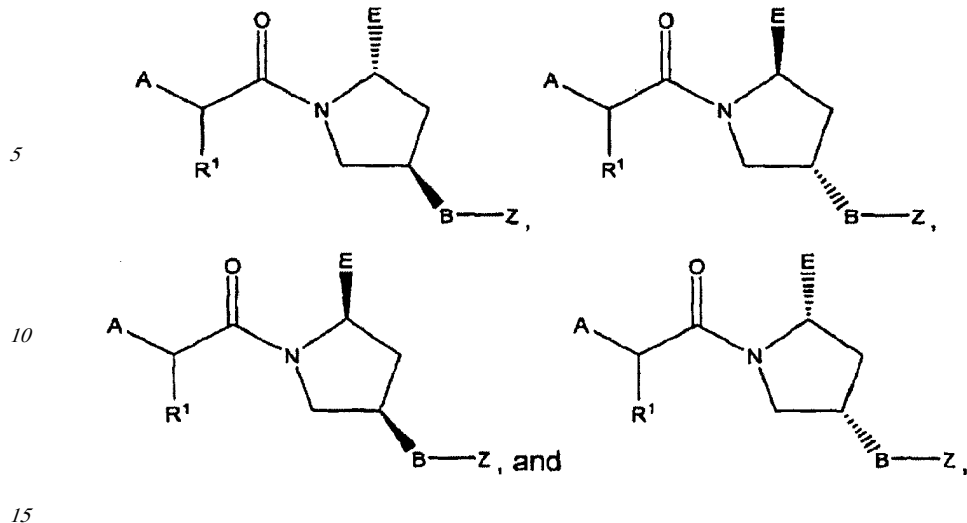
В некоторых вариантах реализации изобретения Е представляет собой  $C(O)OR^6$ . Примеры включают соединения, где Е представляет собой  $C(O)OH$ . В других вариантах реализации изобретения Е представляет собой  $C(O)NR^6R^7$ . В некоторых соединениях Е представляет собой  $C(O)ONH_2$ . В других соединениях Е представляет собой  $C(O)NR^6R^7$ ,  $R^6$  представляет собой H, а  $R^7$  выбирают из возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила.

В других вариантах реализации изобретения Е представляет собой биоизостеру карбоновой кислоты, такую как, например, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, триазол, оксадиазол, тиадиазол или тетразол, каждый из которых, возможно, имеет заместитель(и). Типичные соединения по данным вариантам реализации изобретения включают, но не ограничиваются N-[1-(2-аминоацетил)-5-[1Н-тетразол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[5-метил-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-3-

ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[5-изопропил-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[оксазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[5-изопропилоксазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[5-метилоксазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[4-метилоксазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[1H-пиразол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[3-изопропил-1H-пиразол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-[3-метил-1H-пиразол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-(1H-1,2,4-триазол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-(3-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]пирролидин-3-ил]бензамид, N-[1-(2-аминоацетил)-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамидом и N-[1-(2-аминоацетил)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-3-ил]бензамидом.

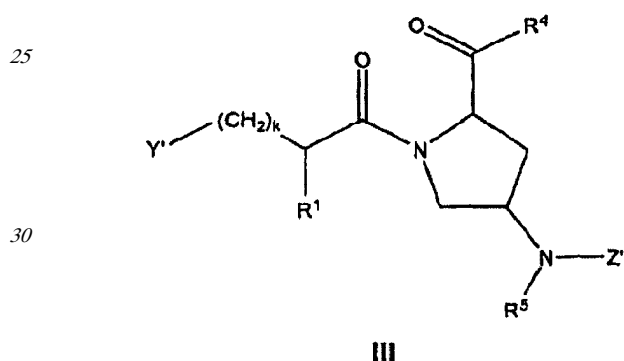
В некоторых вариантах реализации изобретения, когда А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$  и  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ , k равно 1, Е представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , В представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ , Z представляет собой фенил,  $\text{R}^1$  не является метилом. В других вариантах реализации изобретения, когда А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$  и  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ , k равно 0,  $\text{R}^1$  представляет собой метил, Е представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , и Z' представляет собой фенил, тогда фенил несет замещение по меньшей мере одной группой Q. В других же вариантах реализации изобретения, когда А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$  и  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ , k равно 1,  $\text{R}^1$  представляет собой метил, В представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ , Z представляет собой фенил, тогда Е не является  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ . В других вариантах реализации изобретения, когда А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$  и  $\text{Y}'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^1$  представляет собой метил, Е представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , В представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ , Z' представляет собой фенил, тогда k принимает значение 1 или 2. В других же вариантах реализации изобретения, когда А представляет собой  $(\text{CH}_2)_k\text{-Y}'$ , k равно 0,  $\text{R}^1$  представляет собой метил, Е представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , В представляет собой  $\text{NHC}(\text{O})$ , Z' представляет собой фенил, тогда  $\text{Y}'$  не является  $\text{NH}_2$ .

Соединения в соответствии с настоящим изобретением включают соединения следующей структуры:



а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

20 В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения, имеющие Формулу III:



35 а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства, где:

Y¹ представляет собой OR² или NR²R³;

k равно 0, 1 или 2;

40 Z¹ выбран из H, (CH₂)ₘ-C₆-20 арила, (CH₂)ₘ-5-20-членного гетероарила, C(O)(CH₂)ₘ-C₆-20 арила, C(O)(CH₂)ₘ-5-20-членного гетероарила, (CH₂)ₘC(O)-C₆-20 арила, (CH₂)ₘC(O)-5-20-членного гетероарила, S(O)₂(CH₂)ₘ-C₆-20 арила, S(O)₂(CH₂)ₘ-5-20-членного гетероарила, причем каждый из C₆-20 арила и 5-20-членного гетероарила, возможно, имеет в качестве заместителей 1-5 групп Q;

m равно 0, 1 или 2;

50 Q в каждом из вариантов независимо выбирают из возможно, имеющего заместитель(и) C₁-10 алкила; возможно, имеющего заместитель(и) C₂-10 алкинила,

возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $S^+R^8_2$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $S(O)_2OH$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $NR^8S(O)_2R^9$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $NR^8C(O)OR^9$ ,  $NR^8C(O)NR^8R^9$ ,  $N^+R^8_3$ ;

$R^1$  выбирают из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила и боковой цепи аминокислоты;

$R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, выбран из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^6$  и  $S(O)_2R^6R^7$ ;

в альтернативном варианте,  $R^2$  и  $R^3$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q;

$R^4$  представляет собой  $OR^6$  или  $NR^6R^7$ ;

$R^5$  представляет собой H или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил;

$R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо, выбран из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ;

в альтернативном варианте,  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, возможно, содержащее 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, S и, возможно, имеющих в качестве заместителей 1-5 групп Q; и



$R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо, выбран из H, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкенила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{2-10}$  алкинила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{7-20}$  аралкила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила;  
при условии, если соединение не является 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислотой.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $k$  равно 0, в других  $k$  равно 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Y'$  представляет собой  $NR^2R^3$  и  $R^2$  представляет собой H (т.е.  $Y'$  представляет собой  $NHR^3$ ) и  $R^3$  выбирают из H (т.е.  $Y'$  представляет собой  $NH_2$ ), возможно, имеющего заместитель(и)  $C_{1-10}$  алкила,  $C(O)R^6$  или  $C(O)OR^6$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $Y'$  представляет собой  $NR^2R^3$ ,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой  $C(O)R^6$  и  $R^6$  представляет собой H (т.е.  $R^3$  представляет собой  $C(O)H$ ) или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил (например,  $R^3$  представляет собой  $C(O)CH_3$ ). В других вариантах реализации изобретения  $Y'$  представляет собой  $NR^2R^3$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, является  $C_{1-10}$  алкилом, который, возможно, имеет один или более заместителей. В других же вариантах реализации изобретения  $Y'$  представляет собой  $OR^2$  и  $R^2$  представляет собой H (т.е.  $Y'$  представляет собой OH) или возможно, имеющий заместители  $C_{1-10}$  алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, при этом аминокислота выбрана из валина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, лизина, аргенина, гистидина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина при условии, если соединение не является 1-(2-аминопропаноил)-4-бензамидопиперидин-2-карбоновой кислотой.

Другие варианты реализации настоящего изобретения включают соединения, где  $R^4$  представляет собой  $OR^6$  (например, OH). В качестве альтернативы,  $R^4$  может представлять собой  $NR^6R^7$ , где  $R^6$  представляет собой H, а  $R^7$  выбран из H (т.е.  $R^4$

является  $\text{NH}_2$ ), возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{1-10}$  алкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{3-20}$  циклоалкила, возможно, имеющего заместитель(и)  $\text{C}_{6-20}$  арила, возможно, имеющего заместитель(и) 3-20-членного циклогетероалкила, возможно, имеющего заместитель(и) 5-20-членного гетероарила. В еще других вариантах  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$ , вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-20-членное гетероциклическое соединение, выбранное из пиперидина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, оксазолидина, тиазолидина и имидазолидина, каждый из которых может возможно, содержит в качестве заместителей 1-5 групп Q.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Z'$  представляет собой  $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q и  $m$  равно 0 (т.е.  $Z$  представляет собой  $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{6-20}$  арил, возможно, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q). Типичные соединениями по данным вариантам реализации изобретения включают соединения, в которых  $Z'$  представляет собой бензоил. В других примерах  $Z$  представляет собой бензоил, имеющий в качестве заместителей 1-5 групп Q, такими как, например, F, Cl, Br, I,  $\text{C}_{1-10}$  алкил,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{O-C}_{1-10}$  алкил, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-10}$  алкил),  $\text{N}(\text{C}_{1-10}$  алкил) $_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-10}$  алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $Y'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $k$  равно 0,  $\text{R}^4$  представляет собой OH,  $\text{R}^5$  представляет собой H и  $Z'$  представляет собой бензоил, тогда  $\text{R}^1$  не является метилом. В других вариантах реализации изобретения, когда  $Y'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $k$  равно 0,  $\text{R}^1$  представляет собой метил,  $\text{R}^4$  представляет собой OH,  $\text{R}^5$  представляет собой H и  $Z'$  представляет собой бензоил, тогда бензоил несет замещение, по меньшей мере, одной группой Q. В еще других вариантах реализации изобретения, когда  $Y'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $k$  равно 0,  $\text{R}^1$  представляет собой метил,  $\text{R}^5$  представляет собой H и  $Z'$  представляет собой бензоил, тогда  $\text{R}^4$  не является OH. В еще других вариантах реализации изобретения, когда  $Y'$  представляет собой  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^1$  представляет собой метил,  $\text{R}^4$  представляет собой OH,  $\text{R}^5$  представляет собой H и  $Z'$  представляет собой бензоил, тогда  $k$  равно 1 или 2. В еще других вариантах реализации изобретения, когда  $k$  равно 0,  $\text{R}^1$  представляет собой метил,  $\text{R}^4$  представляет собой OH,  $\text{R}^5$  представляет собой H,  $Z'$  представляет собой бензоил, тогда  $Y'$  не является  $\text{NH}^2$ .

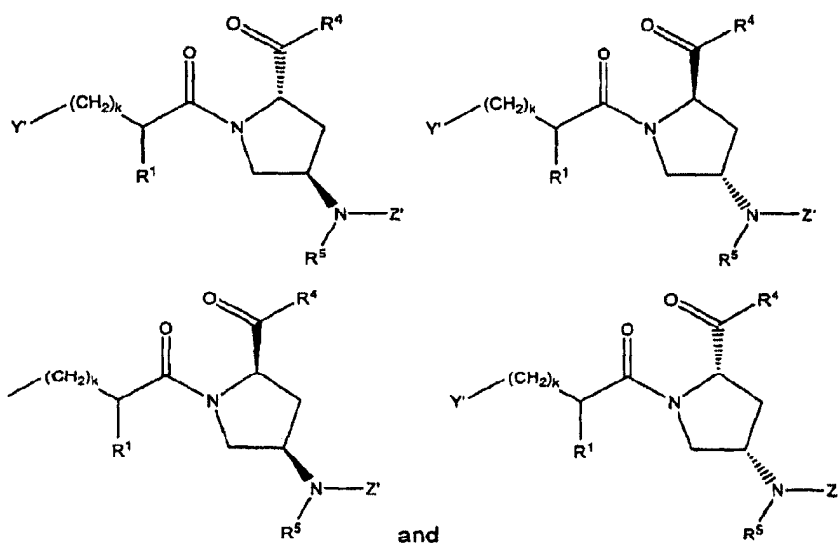
Соединения в соответствии с настоящим изобретением включают соединения следующей структуры:

5

10

15

20



а также их фармацевтически приемлемые соли, эфиры, гидраты и пролекарства.

25

Примеры пригодных пролекарств любого из соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются пролекарствами оксазолидинона или имидазолидинона.

30

В другом аспекте Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый носитель.

35

40

45

50

В еще другом аспекте настоящее изобретение представляет способы профилактики или лечения патологического состояния, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком вмешательстве (например, человеку) терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Примеры патологических состояний, лечение или профилактика которых может проводиться с применением соединений согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются: сердечно-сосудистое заболевание (например, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков); остеопороз; воспаление эпителиальной ткани дыхательных путей; нарушения альвеолярной ткани; недержание мочевого пузыря;

нарушение слуха, как, например, вследствие заболевания улитки уха; повреждения эндотелия, диабет, включая диабетическую ретинопатию и диабетическую невропатию; состояние, относящееся к заболеванию центральной нервной системы; ишемия (например, ишемия центральной нервной системы, спинного мозга, мозга или ствола мозга); заболевания дентина, включая заболевания периодонта; заболевания почек; гематологические нарушения (например, анемия, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения), особенно впоследствии курса лечения цитостатическими химическими соединениями или лучевой терапии; такие раны, как поверхностные и глубокие раны, полученные вследствие травмы; эректильная дисфункция; недержание мочевого пузыря; невропатические нарушения; субхронические и хронические воспалительные процессы; рак; разрушение костного мозга; трансплантация стволовых клеток; состояния, возникающие при трансплантации клеток и тканей в ходе проведения таких медицинских процедур, как хирургических вмешательств; состояния, вызванные избытком реактивных кислородных групп, свободных радикалов или окиси азота; заболевания или нарушения в ходе беременности (например, преэклампсия и преждевременные роды); и инсульт.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть предназначены как для парентерального, так и перорального способов введения.

#### **A. Определения**

Если не указано иначе, следующие определения приведены для пояснения значения различных терминов, используемых здесь для описания изобретения.

На протяжении всего описания и формулы изобретения для обозначения природных аминокислот используется трехбуквенный код, а также общепринятые трехбуквенные коды для обозначения других альфа-аминокислот, например, саркозин (Sar). Там, где форма не указана (L или D), следует понимать, что рассматриваемая аминокислота может иметь либо L либо D форму. Смесь эквимольного количества соединений форм L и D называется рацемической и обозначается приставкой DL, например, DL-лейцин. В альтернативном варианте, она может также обозначаться приставкой гас- (например, гас-лейцин) или приставкой ( $\pm$ ). Настоящее изобретение

включает все возможные стереоизомеры химических соединений по Формулам I, II, III, а также специальных соединений, указанных здесь.

5

Под термином «пептид» здесь подразумевается цепочка из двух или более молекул, которые соединены посредством пептидной связи. Пептиды могут содержать одну или более встречающихся в природе аминокислот, одну или более синтетических

10 аминокислот, одну или более молекул, которые не являются аминокислотами, но способны образовывать пептидные связи, или их смеси.

15

Под термином «аминокислота» подразумевается молекула с общей формулой  $\text{NHR-CHR}^1\text{-COOH}$  (где R представляет собой H,  $\text{R}^1$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, или R и  $\text{R}^1$ , вместе с углеродом и азотом, с которым они связаны, образуют кольцо, например, пролин), способное к образованию пептидной связи с одной

20 или более другими молекулами, имеющими такую же общую формулу. Данный термин включает аминокислоты как L, так и D формы.

25

Под термином «аминокислота, встречающаяся в природе» подразумевается одна из следующих 20 аминокислот: Ala (A), Cys (C), Ser (S), Thr (T), Asp (D), Glu (E), Asn (N), Gln (Q), His (H), Arg (R), Lys (K), Ile (I), Leu (L), Met (M), Val (V), Phe (F), Tyr (Y),

30 Trp (W), Gly (G), Pro (P). Обычно это аминокислоты формы L, но согласно настоящему изобретению допустимо также использование аминокислот формы D.

35

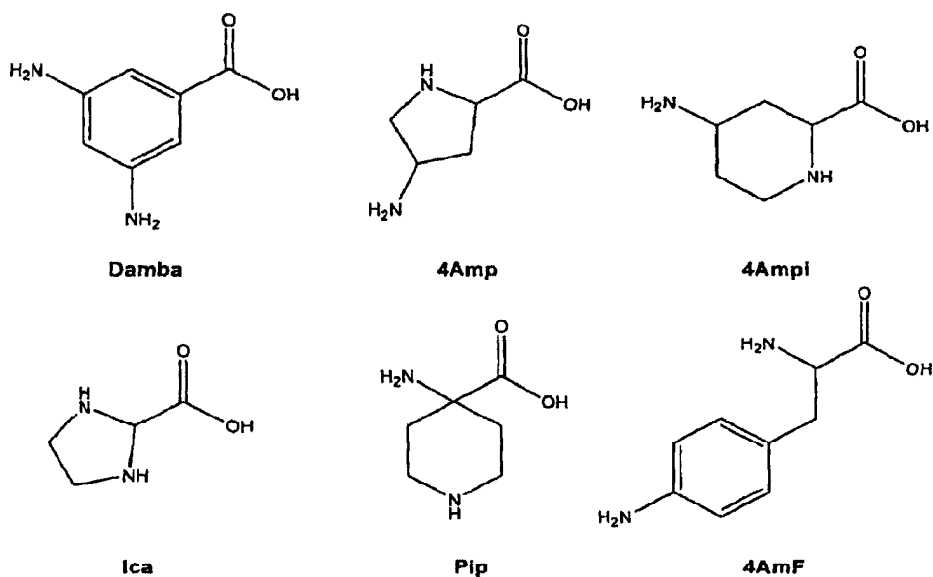
Используемый здесь термин «миметик лизина» относится к синтетической аминокислоте, содержащей  $\text{C}_{5-6}$  алифатическое или ароматическое кольцо и, по крайней мере, две основные аминные функциональные группы (т.е. по крайней мере, одна основная аминная функциональная группа в дополнение к N-концевой аминогруппе). В

40 некоторых случаях миметик лизина имеет формулу  $\text{NHR-CHR}^1\text{-COOH}$ , где R и  $\text{R}^1$ , вместе с углеродом и азотом, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, при этом кольцо либо (а) содержит, по крайней мере, один дополнительный кольцевой азот, например, имидазолидин-2-карбоновую кислоту (Ica), либо (б) включает заместитель

45 амина, например, amino-пирролидин-2-карбоновую кислоту (4Amp) или amino-пиперидин-2-карбоновую кислоту (4Amp<sub>i</sub>). В других случаях миметик лизина имеет формулу  $\text{NHR-CHR}^1\text{-COOH}$ , где R представляет собой H,  $\text{R}^1$  представляет собой боковую

50 цепь, содержащую  $\text{C}_{5-6}$  алифатическое или ароматическое кольцо, при этом (а) кольцо

либо включает, по крайней мере, один дополнительный кольцевой азот, либо содержит заместитель амина и (б) кольцо отделено от базового метилена аминокислоты 1 или 2 атомами. Неограничивающим примером такого миметика лизина является аминокислота фенилаланин (4AmF), где 1 атом отделяет кольцо от базового соединения. Миметики лизина могут также иметь формулу  $\text{NHR-CR'R''-COOH}$ , где R представляет собой H, R' и R'' вместе образуют  $\text{C}_{5-6}$  алифатическое или ароматическое кольцо, при этом кольцо либо содержит, по крайней мере, один кольцевой азот либо включает заместитель амина. Неограничивающим примером миметика лизина этого типа является аминокислота пиперидин-4-карбоновая кислота (Pip). В рамки определения «миметик лизина» также включены синтетические  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислоты, содержащие  $\text{C}_{5-6}$  алифатическое или ароматическое кольцо и, по крайней мере, две базовые вышеуказанные аминные функциональные группы, такие как 3,5-диаминобензойная кислота (Damba). Другие миметики лизина являются аналогами 4-аминопролина, при этом не участвует пролиновый кольцевой азот (например, 3-аминоциклопентан карбоновая кислота) или же он находится в другом положении в пролиновом кольце (например, 3-аминопирролидин-1-карбоновая кислота или 3-аминопирролидин-1-карбоксамид). В любом из миметиков лизина базовыми аминными функциональными группами могут быть первичная аминогруппа (например, 4AmF, Damba, 4Ampi и 4Amp) или вторичная аминогруппа (например, Pip и Ica). Примеры лизиномиметиков, содержащих алифатические циклические аминогруппы и ариламины, включают Damba, 4Amp, 4Ampi, Ica, Pip и 4AmF следующей структуры:



Под термином «галоген» подразумевают F, Cl, Br, I.

Термин «алкил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к замещенной или незамещенной алифатической углеводородной цепи, например, с числом атомов углерода от 1 до 10, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, s-бутил, t-бутил), пентилы (например, n-пентил, изопентил, неопентил) и подобные. В рамки определения «алкил» особо включены те алифатические углеводородные цепи, которые, возможно, имеют один или более заместителей.

Термин «алкенил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к замещенной или незамещенной алифатической углеводородной цепи, например, с числом атомов углерода от 2 до 10, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью и содержит одну или более двойных углерод-углеродных связей. Одна или несколько двойных связей могут быть внутренними (как, например, в 2-бутене) или концевыми (как, например, в 1-бутене). Предпочтительно, алкенильные компоненты содержат одну или более двойных связей. Термин «алкенил» включает как E, так и Z изомеры из каждой единичной или двойной связей. В рамки определения «алкенил» особо включены те алифатические углеводородные цепи, которые, возможно, имеют один или более заместителей. Примеры алкенильных компонентов включают винил, аллил, бутенил (например, 1-бутен и 2-бутен).

Термин «алкинил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к замещенной или незамещенной алифатической углеводородной цепи, например, с числом атомов углерода от 2 до 10, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью и содержит одну или более тройных углерод-углеродных связей. Одна или несколько тройных углерод-углеродных связей могут быть внутренними (как, например, в 2-бутине) или концевыми (как, например, в 1-бутине). В рамки определения «алкинил» особо включены те алифатические углеводородные цепи, которые, возможно, имеют один или более заместителей. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропирил, бутирил, пентинил и подобные.

Термин «циклоалкил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к замещенным или незамещенным неароматическим карбоциклическим группам, например, с числом атомов углерода в кольце от 3 до 20 и, возможно, содержащим одну или более (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных связей, включая циклические алкильные, алкенильные и алкинильные группы. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими (например, циклогексил) или полициклическими (например, конденсированные, мостиковые или спироциклические системы), где атомы углерода расположены внутри или за пределами кольцевой системы. Любое пригодное кольцевое положение циклоалкильной части может иметь ковалентную связь с определенной химической структурой. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил, спиро[4,5]деканил группы, гомологи, изомеры и другие. Также в определение циклоалкильных групп включены части с одним или более ароматическими кольцами, конденсированными (т.е. имеют общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные цикlopентана (инданил), циклогексана (тетрагидронафтил) и другие. В рамки определения «циклоалкила» особо включены те углеродные циклы, которые, возможно, имеют один или более заместителей.

Термин «арил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к таким замещенным или незамещенным ароматическим моноциклическим или полициклическим углеводородным соединениям, как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил и другие. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют от 6 до приблизительно 20 углеродных атомов. Любое пригодное кольцевое положение арильной части может иметь ковалентную связь с определенной химической структурой (например, 1-нафтил, 2-нафтил и т.д.). В рамки определения «арил» особо включены те ароматические углеводородные соединения, которые, возможно, имеют один или более заместителей.

Термин «аралкил» относится к любому аралкильному компоненту, как определено здесь, связанному с алкильным компонентом, как определено здесь. Аралкильные группы связаны ковалентной связью с определенной химической структурой через свои



алькильные группы. Аралкильные группы, возможно, содержат один или более заместителей в арильном компоненте, алкильном компоненте или в обоих.

5 Термин «циклогетероалкил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой группы, относится к замещенной или незамещенной неароматической циклоалкильной группе, например, имеющей от 3 до 20 кольцевых атома, которая  
10 содержит 1-4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода (O), азота (N), серы (S) и, возможно, включает одну или более (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных связей. Циклогетероалкильная группа может быть присоединена к определенной химической структуре у любого гетероатома или атома углерода, что  
15 приводит к образованию стабильной структуры. Один или более атомов N или S в циклогетероалкильном кольце могут быть окислены (например, N-гидроксипиперидин, морфолин N-оксид, тиоморфолин S-оксид, тиоморфолин S,S-диоксид). Примеры циклогетероалкильных групп включают морфолин, тиоморфолин, пиран, имидазолидин,  
20 имидазолин, оксазолидин, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин и другие. Также в определение циклогетероалкила включены части с одним или более ароматическими кольцами, конденсированными (т.е. имеют общую связь) с циклогетероалкильным  
25 кольцом, например, бинзимидазолин, хроман, хромен, индолинтетрагидрохинолин и другие. Циклогетероалкильные группы могут содержать одну или более оксо-групп, таких как фталимид, пиперидон, оксазолидинон, пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, пиридин-  
30 2(1H)-он и другие. В рамки определения «циклогетероалкил» особо включены те кольцевые системы, которые, возможно, имеют заместители у любого гетероатома и/или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры.  
35

Термин «гетероарил», используемый здесь либо отдельно, либо как часть другой  
40 группы, относится к таким моноциклическим или полициклическим ароматическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 20 кольцевых атома и содержащим 1-4 гетероатома кольца, независимо выбранных из O, N, серы S. В целом, гетероарильные кольца не включают связи O-O, S-S или S-O. Гетероарильные группы содержат  
45 моноциклические гетероарильные кольца, конденсированные с фенильным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена к определенной химической структуре, к любому ее гетероатому или атому углерода, что приводит к образованию стабильной  
50 структуры. Один или более атомов N или S в гетероарильном кольце могут быть

окислены (например, N-гидроксипиридин, пиридин N-оксид, тιοфен S-оксид, тιοфен S,S-диоксид). Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тιοфен, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, триазол, пиазол, имидазол, изотиазол, тиазол, тиадиазол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, индол, изоиндол, бензофуран, бензотиофен, хинолин, 2-митилхинолин, изохинолин, хиноксалин, хиназолин, бензотриазол, бензтетразол, индазол, бензимидазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензоксадиазол, бензоксазол, синнолин, 1Н-индазол, 2Н-индазол, индолизин, изобензофуран, нафтиридин, фталазин, птеридин, пурин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазолопиридин, фуропиридин, тиенопиридин, пиридопиримидин, пиридопиазин, пиридопиридазин, тиенооттиазол, тиеноксазол, тиеноимидазол. В рамки определения «гетероалкил» особо включены те ароматические кольцевые системы, которые, возможно, имеют заместители у любого гетероатома и/или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры.

Под термином «гетероцикл» подразумевается гетероарил или циклогетероалкил, как определено здесь.

Термин «биоизостера карбоновой кислоты», используемый здесь, относится к заместителю или группе, химические или физические свойства которых схожи с таковыми частями карбоновой кислоты и образующие в общем смысле схожие биологические характеристики с таковыми части карбоновой кислоты. См. R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992). Примеры биоизостер карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются амидами, сульфонидами, серными кислотами, фосфоно-амидными кислотами, алькильными фосфонатами, N-цианоацетамидами, 3-гидрокси-4Н-пирин-4-онами, имидазолами, оксазолами, тиазолами, пиазолами, триазолами, оксадиазолами, тиадиазолами, тетразолами, каждый из которых, возможно, имеет заместитель(и) (например, C<sub>1-10</sub> алкилом, ОН и т.д.).

Термин «амидная биоизостера», используемый здесь, относится к заместителю или группе, химические и физические свойства которых схожи с таковыми амидной части и образующие в общем смысле схожие биологические характеристики с таковыми амидной части. См. R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992). Примеры амидных биоизостер включают, но не ограничиваются

карбоновыми кислотами, сульфонидами, серными кислотами, фосфоно-амидными кислотами, алкильными фосфонатами, N-цианоацетидами, 3-гидрокси-4Н-пиран-4-  
 5 один, имидазолами, оксазолами, тиазолами, пиразолами, триазолами, оксадиазолами, тиадиазолами, тетразолами, каждый из которых, возможно, имеет заместитель(и)ным (например, C<sub>1-10</sub> алкилом, OH и т.д).

10 Словосочетание «гидрофобная группа» относится к, возможно, содержащему один или более заместителей, ароматическому углеродному кольцу, предпочтительно к 6-12-членному ароматическому углеродному кольцу. Гидрофобная группа, возможно,  
 15 имеет один или более заместителей, как указано ниже. Показательные гидрофобные группы включают бензил, фенил и нафтил.

20 Термин «возможно, имеющий заместители», используемый здесь, означает один или более водородных атомов (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 водородных атомов) группы, каждый из которых может быть заменен замещающим атомом или группой, которые  
 25 обычно используются в фармацевтической химии. Каждый заместитель может быть одним и тем же или другим. Примеры подходящих заместителей включают, но не ограничиваются алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, циклогетероалкил, гетероарил, OR<sup>6</sup> (например, гидроксил, алкокси (например, метокси, этокси, пропокси),  
 30 арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, простой эфир, сложный эфир, карбамат и т.д), гидроксилалкил, алкоксикарбонил, алкоксиалкокси, пергаллоалкил, перфторалкилом (например, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), перфторалкокси (например, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), алкоксиалкил, SR<sup>6</sup> (например, тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, аралкилтио и т.д.), S<sup>+</sup>R<sup>6</sup><sub>2</sub>, S(O)R<sup>6</sup>,  
 35 SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (например, первичный амин (т.е. NH<sub>2</sub>), вторичный амин, третичный амин, амид, карбамат, мочевины и т.д.), гидразид, галид, нитрил, нитро, сульфид, сульфоксид, сульфон, сульфонамид, тиол, карбокси, альдегид, кето, карбоновой кислотой, эфир, амид,  
 40 имин, имид, включая их селен- и тио-производные, где каждый из заместителей может быть дополнительно замещен. Предпочтительно, если, возможно, присутствуют 1-3 заместителя, то этими заместителями являются группы Q, описанные в настоящей заявке. В тех вариантах реализации изобретения, в которых функциональная группа  
 45 замещена ароматическим углеродным кольцом, число таких замен обычно составляет менее чем приблизительно 10, более предпочтительно, от приблизительно 1 до 5, еще более предпочтительно от приблизительно 1 до 2.

Число атомов углерода, использованных в определениях здесь (например, C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил, C<sub>6-20</sub> арил и т.д.), относится к основной цепи и ответвлению углерода, но не включает атомы углерода заместителей.

5

В различных частях настоящего описания заместители химических соединений согласно настоящему изобретению указаны в группах или в рядах. Особое внимание уделяется тому, чтобы настоящее изобретение содержало все и каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и рядов. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкил» специально предназначается для отдельного указания C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-C6</sub>, C<sub>1-C5</sub>, C<sub>1-C4</sub>, C<sub>1-C3</sub>, C<sub>1-C2</sub>, C<sub>2-C6</sub>, C<sub>2-C5</sub>, C<sub>2-C4</sub>, C<sub>2-C3</sub>, C<sub>3-C6</sub>, C<sub>3-C5</sub>, C<sub>3-C4</sub>, C<sub>4-C6</sub>, C<sub>4-C5</sub> и C<sub>5-C6</sub> алкила. Аналогично, термин «C<sub>1-10</sub> алкил» специально предназначается для отдельного указания C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>1-C10</sub>, C<sub>1-C9</sub>, C<sub>1-C8</sub>, C<sub>1-C7</sub>, C<sub>1-C6</sub>, C<sub>1-C5</sub>, C<sub>1-C4</sub>, C<sub>1-C3</sub>, C<sub>1-C2</sub>, C<sub>2-C10</sub>, C<sub>2-C9</sub>, C<sub>2-C8</sub>, C<sub>2-C7</sub>, C<sub>2-C6</sub>, C<sub>2-C5</sub>, C<sub>2-C4</sub>, C<sub>2-C3</sub>, C<sub>3-C10</sub>, C<sub>3-C9</sub>, C<sub>3-C8</sub>, C<sub>3-C7</sub>, C<sub>3-C6</sub>, C<sub>3-C5</sub>, C<sub>3-C4</sub>, C<sub>4-C10</sub>, C<sub>4-C8</sub>, C<sub>4-C7</sub>, C<sub>4-C6</sub>, C<sub>4-C5</sub>, C<sub>5-C10</sub>, C<sub>5-C9</sub>, C<sub>5-C8</sub>, C<sub>5-C7</sub>, C<sub>5-C6</sub>, C<sub>6-C10</sub>, C<sub>6-C9</sub>, C<sub>6-C8</sub>, C<sub>6-C7</sub>, C<sub>7-C10</sub>, C<sub>7-C9</sub>, C<sub>7-C8</sub>, C<sub>8-C10</sub>, C<sub>8-C9</sub>, C<sub>9-C10</sub> алкила.

Химические соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметричный атом (также именуемый хиральный центр), при этом некоторые химические соединения могут заключать в себе один или более асимметричных атомов или центров, которые следовательно могут привести к образованию оптических изомеров (энантиомеры) и диастереомеров. Настоящее изобретение включает подобные энантиомеры и диастереомеры, а также рацемические и пептизированные, энантиомерно чистые стереоизомеры типа R и S, кроме того, другие смеси стереоизомеров типа R и S и их фармацевтически приемлемые соли. Оптические изомеры можно получить в чистом виде при помощи стандартных процедур, которые известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются образованием диастереомерической соли, кинетическим растворением, асимметрическим синтезом. Настоящее изобретение также охватывает цис- и транс-изомеры химических соединений, содержащие алкенильные части (например, алкены и имины). Также следует понимать, что настоящее изобретение включают все возможные региоизомеры и их смеси, которые можно получить в чистом виде при помощи стандартных процедур расщепления, известных специалистам в данной области и включающих, но не ограничивающихся колоночной хроматографией, тонкослойной хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией.

50

Термины «межклеточный коммуникационный модулятор», «соединение, способствующее щелевому соединению», «химическое соединение, способствующее коммуникации по щелевому соединению» и «вещество, открывающее щелевое  
5 соединение» и т.д. относятся к химическому соединению, содействующему, поддерживающему, нормализующему межклеточную коммуникацию по щелевому соединению (ГЛС/МКЩС) независимо от конкретного механизма, стоящего за этим  
10 действием. В частности, термин «вещество, открывающее щелевое соединение» может относиться к веществу, которое нормализует (т.е. повышает) процесс обмена молекул, способных пройти через щелевые соединения между внеклеточными и  
15 внутриклеточными пространствами и/или может стабилизировать или повысить МКЩС.

Термин «агонист» относится к химическому соединению, которое может взаимодействовать с тканью, клеткой или фракцией клетки, являющимися мишенью  
20 химического соединения ААР, ААР10 или НР5 (или их функциональных аналогов), чтобы вызвать в значительной мере эквивалентную физиологическую реакцию в тканях, клетках или фракциях клетки, какие вызывают соединения ААР, ААР10 или НР5 (или их  
25 функциональные аналоги). В одном аспекте, к физиологической ответной реакции относятся одно или более проявлений, как сокращение, расслабление, секреция, активация энзимов и т.д. Предпочтительно, соединение соединяется с тканью, клеткой  
30 или фракцией клетки. В одном аспекте, соединение образует связь с рецептором ткани, клетки или фракции клетки, который связывается с ААР, ААР10 или НР5 (или их функциональными аналогами).

Термин «антагонист» относится к соединению, которое замедляет или противодействует одной или более ответным физиологическим реакциям, наблюдаемым  
35 в ткани, клетке или фракции клетки, после контакта ткани, клетки или фракции клетки с соединениями ААР, ААР10 или НР5 (или их функциональными аналогами). В одном аспекте, к физиологической реакции относятся одно или более проявлений, как сокращение, расслабление, секреция, активация энзимов и т.д. Предпочтительно,  
40 соединение соединяется с тканью, клеткой или фракцией клетки. В одном аспекте, соединение образует связь с рецептором ткани, клетки или фракции клетки, который связывается с ААР, ААР10 или НР5 (или их функциональными аналогами) и/или  
45 замедляет образование связей одного или нескольких ААР, ААР10 или НР5 (или их функциональных аналогов) с рецептором.  
50

Термин «нормализовать», используемый здесь, относится к изменению физиологической реакции таким образом, что данная реакция начинает несущественно отличаться от той, которая наблюдается у нормального пациента. Следовательно, процесс нормализации может включать увеличение или уменьшение реакции в зависимости от отмеченной патологии.

## В. Типичные соединения

Ниже приведены типичные соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях альтернативные названия соединений помещены в круглые скобки после указания химического названия.

Соединение 1: (2S,4R)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4R)-4Amp(4-Нитробензоил)-OH)

Соединение 2: (2S,4R)1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота ((2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота, H-Gly-(2S,4R)-4Amp(Бензоил)-OH)

Соединение 3: (2S,4R)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4R)-4Amp(4-метилбензоил)-OH)

Соединение 4: (2S, 4R)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4R)-4Amp(4-метоксибензоил)-OH)

Соединение 5: (2S,4R)1-(3-Амино-пропионил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Ala-(2S,4R)-4Amp(бензоил)-OH)

Соединение 6: (2S,4R)1-(2-Амино-4-карбокси-бутирил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4R)-4Amp(бензоил)-OH)

Соединение 7: (2S,4R)1-[2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)-пропионил]-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Trp-(2S,4R)-4Amp(бензоил)-OH)

Соединение 8: (2S,4R)1-(2-Амино-4-метил-пентаноил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Leu-(2S,4R)-4Amp(бензоил)-OH)

5 Соединение 9: (2S,4R)1-(2-Амино-3-фенил-пропионил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Phe-(2S,4R)-4Amp(бензоил)-OH)

10 Соединение 10: (2S,4R)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-гидрокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4R)-4Amp(4-гидроксибензоил)-OH)

15 Соединение 11: (2S,4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4S)-4Amp(4-метоксибензоил)-OH)

20 Соединение 12: (2S, 4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4S)-4Amp(4-метиленбензоил)-OH)

25 Соединение 13: (2S,4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4S)-4Amp(4-нитробензоил)-OH)

30 Соединение 14: (2S,4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S,4S)-4Amp(бензоил)-OH)

35 Соединение 15: (2S4S)1-(2-Амино-4-карбокси-бутирил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Glu-(2S4S)-4Amp(бензоил)-OH)

40 Соединение 16: (2S4S)1-(2-Амино-4-метил-пентаноил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Leu-(2S4S)-4Amp(бензоил)-OH)

Соединение 17: (2S4S)4-Бензоиламино-1-(2,6-диамино-гексаноил)-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Lys-(2S4S)-4Amp(бензоил)-OH)

45 Соединение 18: (2S4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S4S)-4Amp(Бензоил)-OH)

50

Соединение 19: (2S4S)1-(3-Амино-пропионил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Ala-(2S4S)-4Amp(бензоил)-OH)

5 Соединение 20: (2S4S)1-[2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)-пропионил]-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Trp-(2S4S)-4Amp(Бензоил)-OH)

10 Соединение 21: (2S4S)1-(2-Амино-3-фенил-пропионил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Phe-(2S4S)-4Amp(Бензоил)-OH)

15 Соединение 22: 1-(2-Амино-4-карбоксит-бутироил)-3-бензоил-имидазолидин-2-карбоновая кислота (H-Glu-Ica(Бензоил)-OH)

20 Соединение 23: 4-(2-Амино-ацетиламино)-1-бензоил-пиперидин-4-карбоновая кислота (H-Gly-Pip(Бензоил)-OH)

25 Соединение 24: 3-(2-Амино-ацетиламино)-5-(4-метил-бензоиламино)-бензойная кислота (H-Gly-Damba(4-Метилбензоил)-OH)

30 Соединение 25: 3-(2-Амино-3-карбамоил-пропиониламино)-5-бензоиламино-бензойная кислота (H-Asn-Damba(Бензоил)-OH)

35 Соединение 26: 3-(2-Амино-ацетиламино)-5-бензоиламино-бензойная кислота (H-Gly-Damba(Бензоил)-OH)

40 Соединение 27: (2S,4R)3-[(4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-пропионовая кислота (2S4R)H-Amp(бензоил)-betaAla-OH)

45 Соединение 28: (2S,4R){[4-(4-Нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота ((2S4R)H-4-Amp(4-Нитробензоил)-Gly-OH)

50 Соединение 29: (2S,4R){[4-(4-Метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота ((2S4R)H-4-Amp(4-Метоксибензоил)-Gly-OH)



Соединение 30: (2S,4R){[4-(4-Метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота ((2S4R)H-4-Amp(Толуол)-Gly-OH)

5

Соединение 31: (2S,4R)2-{[4-(4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-3-фенил-пропионовая кислота ((2S4R)H-4-Amp(бензоил)-Phe-OH)

10

Соединение 32: (2S,4R)2-{[4-(4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-4-метил-пентановая кислота ((2S4R)H-4-Amp(бензоил)-Leu-OH)

15

Соединение 33: (2S,4R)4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота(5-амино-1-формил-пенил)амид ((2S4R)H-4-Amp(бензоил)-Lys-OH)

20

Соединение 34: (2S,4R)2-[(4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-сукцинамидная кислота ((2S4R)H-4-Amp(бензоил)-Asn-OH)

25

Соединение 35: (2S,4S)2-[(4-Бензоиламино-пирролидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота ((2S4S)H-4-Amp(бензоил)-Gly-OH)

30

Соединение 36: (2S,4S)[(4-(4-Метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота ((2S4S)H-4-Amp(4-Метоксибензоил)-Gly-OH)

35

Соединение 37: (2S, 4S)[(4-(4-Нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота ((2S4S)H-4-Amp(4-Нитробензоил)-Gly-OH)

40

Соединение 38: (2S,4S)[(4-(4-Метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота ((2S4S)H-4-Amp(Толуол)-Gly-OH)

45

Соединение 39: [2-Амино-3-(4-бензоиламино-фенил)-пропиониламино]-уксусная кислота (H-4AmF(Бензоил)-Gly-OH)

50

Соединение 40: [2-Амино-3-(4-(4-Метокси-бензоиламино-фенил)-пропиониламино]-уксусная кислота (H-4AmF(4-Метоксибензоил)-Gly-OH)

Соединение 41: [2-Амино-3-(4-(4-Нитро-бензоиламино-фенил)-пропиониламино)]-уксусная кислота (H-4AmF(4-Нитробензоил)-Gly-OH)

5 Соединение 42: [2-Амино-3-(4-(4-Метил-бензоиламино-фенил)-пропиониламино)]-уксусная кислота (H-4AmF(Толуол)-Gly-OH)

10 Соединение 43: [(1-Бензоил-имидазолидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота (H-Ica(Бензоил)-Gly-OH)

15 Соединение 44: {[1-(4-Нитро-бензоил)-имидазолидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота (H-Ica(4-Нитробензоил)-Gly-OH)

20 Соединение 45: (2S,4S){[4-Бензоиламино-пиперидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота ((2S4S)H-4-Ampi(Бензоил)-Gly-OH)

25 Соединение 46: (2S,4S){[4-Бензоиламино-пиперидин-2-карбонил]-амино}-пропионовая кислота ((2S4S)H-4-Ampi(бензоил)-betaAla-OH)

30 Соединение 47: [4-Амино-1-бензоил-пиперидин-4-карбонил]-амино]-уксусная кислота (H-Pip(Бензоил)-Gly-OH)

35 Соединение 48: (3-Амино-5-бензоиламино-бензоиламино)-уксусная кислота (H-Damba(Бензоил)-Gly-OH)

Соединение 49: (3-Амино-5-(4-Метокси-бензоиламино)-бензоиламино)-уксусная кислота (H-Damba(4-Метоксибензоил)-Gly-OH)

40 Соединение 50: (3-Амино-5-(4-Метокси-бензоиламино)-бензоиламино)-уксусная кислота (H-Damba(Толуол)-Gly-OH)

45 Соединение 51:-(3,5-Диамино-бензоиламино)-уксусная кислота (H-Damba-Gly-OH)

50

Соединение 52: (2S,4R) 4-Бензоиламино-1-(2-гидрокси-ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота (HAA-(2S,4R)4-Amp(бензоил)-ОН)

5 Соединение 53: 4-Бензоиламино-1-(2-гидрокси-ацетиламино)-циклогексанкарбоновая кислота (HAA-Pip(бензоил)-ОН)

10 Соединение 54: 3-Бензоиламино-5-(2-гидрокси-ацетиламино)-бензойная кислота (HAA-Damba(бензоил)-ОН)

15 Соединение 55: (2S,4S)4-Бензоиламино-1-(2-гидрокси-ацетил)-пиперидин-2-карбоновая кислота (HAA-(2S4S)4-Ampi(бензоил)-ОН)

20 Соединение 56: 1-Бензоил-3-(2-гидрокси-ацетил)-имидазолидин-2-карбоновая кислота (HAA-Ica(бензоил)-NH<sub>2</sub>)

25 Соединение 57: 1-Бензоил-3-(2-гидрокси-ацетил)-имидазолидин-2-карбоновая кислота (HAA-Ica(бензоил)-ОН)

30 Соединение 58: 3-(4-Бензоиламино-фенил)2-(2-гидрокси-ацетиламино)-пропионовая кислота (HAA-4AmF(бензоил)-ОН)

35 Соединение 59: N-{4-[2-Карбамоил-2-(2-гидрокси-ацетиламино)-этил]-фенил}-бензамид (HAA-4AmF(бензоил)-NH<sub>2</sub>)

40 Соединение 60: (2S,4R)4-Бензоиламино-1-(2-меркапто-ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота (THAA-(2S4R)4-Amp(бензоил)-ОН)

45 Соединение 61: (2S,4S)4-Бензоиламино-1-(2-меркапто-ацетил)-пиперидин-2-карбоновая кислота (THAA-(2S4S)4-Ampi(бензоил)-ОН)

50 Соединение 62: (2S,4S)1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пиперидин-2-карбоновая кислота (H-Gly-(2S4S)4-Ampi(бензоил)-ОН)

Соединение 63: (2S,4S)[(4-Бензоиламино-пиперидин-2-карбонил)-амино]уксусная кислота ((2S,4S)H-4Ampri(бензоил)-Gly-OH)

5 Соединение 64: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоксамид

Соединение 65: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-метилпирролидин-2-  
10 карбоксамид

Соединение 66: (2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-этилпирролидин-2-  
15 карбоксамид

Соединение 67: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изопропилпирролидин-  
2-карбоксамид

20 Соединение 68: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопропилпирролидин-2-карбоксамид

25 Соединение 69: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид

Соединение 70: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пентан-3-  
30 ил)пирролидин-2-карбоксамид

Соединение 71: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопропилпирролидин-2-карбоксамид  
35

Соединение 72: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изобутилпирролидин-2-  
40 карбоксамид

Соединение 73: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклобутилпирролидин-  
2-карбоксамид

45 Соединение 74: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-трет-бутилпирролидин-2-карбоксамид

50

Соединение 75: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пирролидин-2-карбоксамид

5 Соединение 76: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-((R)-3-метилбутан-2-ил) пирролидин-2-карбоксамид

10 Соединение 77: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-((R)-3,3-диметилбутан-2-ил) пирролидин-2-карбоксамид

15 Соединение 78: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-фенилпирролидин-2-карбоксамид

20 Соединение 79: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-((R)-3-метилбутан-2-ил) пирролидин-2-карбоксамид

25 Соединение 80: (2S,4R)1-(2-ацетамидоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота

30 5. Соединение 81: (2S, 4R) 4-бензамидо-1-(2-метиламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

35 Соединение 82: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

40 Соединение 83: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

Соединение 84: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(диметиламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

45 Соединение 85: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-формаидоацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

50

Соединение 86: (2S,4R)4-бензамидо-1-(1H-имидазол-2-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

5 Соединение 87: (2S,4R)4-бензамидо-1-(1H-пиразол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

10 Соединение 88: (2S,4R)4-бензамидо-1-(1H-имидазол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая кислота

15 Соединение 89: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(пиколинамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

20 Соединение 90: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(никотинамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

25 Соединение 91: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(изоникотинамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

30 Соединение 92: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(пиримидин-5-карбоксамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

35 Соединение 93: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(2-фторбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

40 Соединение 94: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(3-фторбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

45 Соединение 95: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-фторбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

50 Соединение 96: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(2-метилбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

Соединение 97: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(3-метилбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

5

Соединение 98: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-метилбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

10

Соединение 99: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-метоксибензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

15

Соединение 100: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(3-метоксибензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

20

Соединение 101: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-гидроксibenзамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

25

Соединение 102: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(3-гидроксibenзамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

30

Соединение 103: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(2-фенилбензамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

35

Соединение 104: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(2-оксо-2-фенилэтиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота

40

Соединение 105: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(фениламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота

45

Соединение 106: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(бензиламино)-пирролидин-2-карбоновая кислота

50

Соединение 107: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(фенилсульфоамидо)-пирролидин-2-карбоновая кислота

Соединение 108: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(1H-тетразол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

5 Соединение 109: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

10 Соединение 110: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

15 Соединение 111: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(5-изопропил-1H-имидазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

20 Соединение 112: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(оксазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

25 Соединение 113: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(5-изопропилоксазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

30 Соединение 114: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

35 Соединение 115: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(4-метилоксазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

40 Соединение 116: N-((3R,5S) 1-(2-аминоацетил)-5-(1H-пиразол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

Соединение 117: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(3-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

45 Соединение 118: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

50



Соединение 119: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

5 Соединение 120: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

10 Соединение 121: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(3-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

15 Соединение 122: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

20 Соединение 123: N-((3R,5S)1-(2-аминоацетил)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-пирролидин-3-ил)бензамид

25 Соединение 124: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

30 Соединение 125: (2S,4R)1-(2-(1H-имидазол-2-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота

35 Соединение 126: (2S,4R)1-(2-(1H-пиразол-5-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота

40 Соединение 127: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(пиридин-2-иламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

Соединение 128: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(пиримидин-2-иламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

45 Соединение 129: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-( пиримидин-2-иламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

50

Соединение 130: (2S,4R)1-(2-(1H-имидазол-4-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота

5 Соединение 131: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(3-фенилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

10 Соединение 132: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(3-метилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

15 Соединение 133: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(3-изопропилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

20 Соединение 134: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(3-метисульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

25 Соединение 135: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(фенилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

30 Соединение 136: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(1-метилэтилсульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

35 Соединение 137: (2S,4R)4-бензамидо-1-(2-этилсульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота

40 Соединение 138: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота

Соединение 139: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(5-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота

45 Соединение 140: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(5-фенил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота

50

Соединение 141: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота

5 Соединение 142: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(фуран-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид

10 Соединение 143: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиперидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид

15 Соединение 144: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(оксазол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид

20 Соединение 145: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(изоксазол-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид

25 Соединение 146: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(изоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид

30 Соединение 147: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-бензилпирролидин-2-карбоксамид

35 Соединение 148: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиридин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамид

40 Соединение 149: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиридин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид

45 Соединение 150: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид

50 Соединение 151: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиридин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид

Соединение 152: (2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид

Настоящее изобретение также охватывает изомеры и/или энантиомеры перечисленных выше соединений (например, 2S4S, 2S4R, 2R4R, 2R4S, 3S5S, 3S5R, 3R5R, 3R5S), а также их фармацевтически приемлемых солей, эфиров, гидратов и пролекарств.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению, имеющих кислотную часть, могут быть получены при использовании органических и неорганических щелочей. Пригодные соли, которые образуются при участии щелочей, включают такие соли металлов, как соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, например, соли натрия, калия или магния; аммиачные и органические аминные соли, которые образованы посредством морфолина, тиоморфолина, пиперидина, пирролидина, низшего моно-, ди-, или триалкиламина (например, этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин) или моно-, ди- или тригидрокси низшего алкиламина (например, моно-, ди- или триэтаноламин). Возможно также образование внутренних солей. Аналогично этому, если соединение согласно настоящему изобретению содержит основную часть, соли могут быть получены при использовании органических и неорганических кислот. Например, возможно образование солей из следующих кислот: уксусной, пропионовой, молочной, лимонной, винной, янтарной, фумаровой, малеиновой, малоновой, миндальной, яблочной, фталевой, хлористоводородной, бромистоводородной, ортофосфорной, азотной, серной, метаносульфоновой, нафталинсульфоновой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, камфорсульфоновой, а также других известных фармацевтически приемлемых кислот. Аддитивные соли аминокислот могут также образовываться с участием таких аминокислот, как лизин, глицин или фенилаланин.

Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений, описанных здесь. Термин «пролекарство», используемый здесь, относится к группе, которая образует, генерирует или высвобождает соединение согласно настоящему изобретению при его введении млекопитающему. Пролекарства могут быть изготовлены посредством изменения присутствующих в соединении функциональных групп таким образом, что модификации расщепляются либо при помощи стандартных манипуляций или *in vivo* из

исходных соединений. Примеры пролекарств включают соединения согласно настоящему изобретению, описанные здесь, которые содержат одну или более молекулярных частей, присоединенных к гидроксильной, аминной, сульфгидрильной или карбоксильной группе соединения, которое при введении млекопитающему расщепляется *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, аминной, сульфгидрильной или карбоксильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются производными ацетата, формиата и бензоата спиртовой и аминной функциональных групп в соединениях согласно настоящему изобретению. Примеры предпочтительных пролекарств содержат пролекарства оксазолидинона или имидазолидинона. Эфирные пролекарства предпочтительно получают при участии таких низших спиртов, как спирты C<sub>1-6</sub>. Процесс изготовления и использования пролекарств описан в работах T. Higuchi и V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", том 14 из серии A.C.S. Symposium и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены производные соединений и более защищенные формы соединений. В качестве примера химические могут быть защищены у N- и/или C- концах и/или в области боковой цепи аминокислоты (в тех соединениях, в которых R<sup>1</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты). Примеры защитных групп включают tBu, Boc, Fmoc, Fm, бензил, Dde, Z, и также содержат соединения при наличии связи с твердой фазой, например, когда они получены с использованием метода твердофазного синтеза.

### **C: Фармацевтические композиции**

Соединения согласно настоящему изобретению могут служить в качестве препаратов в чистом виде или в качестве фармацевтических композиций, которые могут вводиться посредством любого приемлемого и известного в данной области способа, отдельно или в сочетании. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать соединение согласно настоящему изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разжижителями, растворителями, наполнителями. Такие композиции могут быть предназначены для перорального введения (включая ротовую полость или под язык) или парентерального введения (включая внутривенное (i.v.), подкожное (s.c.), внутримышечное (i.m.), внутрибрюшинное (i.p.) введение). Другие способы введения

включают эпидуральное, ректальное, интраназальное, дермальное введение или легочную ингаляцию. Особо предпочтительные лекарственные формы обеспечивают замедленное высвобождение соединений согласно настоящему изобретению.

Предпочтение отдается композициям, имеющим твердые или жидкие лекарственные формы, при этом способы их изготовления, в целом, описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th Ed., Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985.

В подобных композициях, как правило, содержится эффективное количество одного или более активных соединений согласно настоящему изобретению наряду с подходящим носителем с целью придания дозе той формы, которая совместима с выбранным способом введения. Предпочтительно, если носитель представлен в виде разжижителя, растворителя, буферного средства, средства регуляции тонуса, консерванта и стабилизатора. Наполнители, составляющие носитель, должны быть совместимы с активным(и) фармацевтическим компонентом(ами), при этом они предпочтительно пригодны к стабилизации соединений, не нанося вреда тому организму, который проходит терапию.

Форма репозитария или лекарственная форма замедленного высвобождения может быть использована таким образом, что терапевтически эффективное количество препарата доставляется в поток крови через большое количество часов или дней с момента введения соединения или композиции, например, посредством трансдермальной инъекции или втирания. Лекарственные формы, которые пригодны для процедуры замедленного высвобождения, содержат поддающиеся биологическому разложению полимеры, такие как L-молочная кислота, D-молочная кислота, DL-молочная кислота, гликолид, гликолевая кислота и их изомеры. Тем же образом носитель или разбавитель могут содержать любое из известных в данной области веществ замедленного высвобождения, такое как моностеарат глицерилла или дистеарат глицерилла отдельно или в сочетании с воском.

Другие лекарственные формы замедленного высвобождения могут включать, но не ограничиваются лекарственными формами, которые содержат, по крайней мере, один из раскрытых здесь соединений наряду с липосомами, микрогранулами, эмульсиями, мицеллами и жидкими стабилизаторами.

Дозы соединений и композиций согласно настоящему изобретению, необходимые для получения необходимого терапевтического эффекта, будут зависеть от потенциала соединения, конкретно использованной композиции и выбранного способа введения. Соединения обычно назначаются пациенту в количествах в пределах от приблизительно 0,001 г до 10 г в день. Например, соединения могут вводиться пациенту в пределах от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг в день или приблизительно 50 мг в день.

Наиболее пригодный порядок дозировки может быть определен оптимальным образом практикующим врачом для каждого пациента в индивидуальном порядке. Оптимальный порядок дозировки соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению зависит от таких факторов, как определенное заболевание или нарушение, которое находится на стадии лечения, желаемый эффект, возраст, вес или индекс массы тела, а также общее физическое состояние пациента. Процесс введения может быть выполнен в виде единичной дозы с целью ослабления острых симптомов или в качестве постоянной терапии в форме множественных доз на протяжении определенного срока. В качестве альтернативы можно использовать системы непрерывного вливания или лекарственные формы замедленного высвобождения. Два или более соединения или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть совместно введены одновременно или по очереди в любом порядке. Кроме того, соединения и композиции могут быть введены подобным образом для профилактических целей. Разумеется, оптимальный режим дозировки определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

#### **D. Терапевтическое применение**

Соединения согласно настоящему изобретению могут способствовать и/или поддерживать межклеточную коммуникацию, опосредованную щелевыми соединениями. В одном аспекте, действие соединений согласно настоящему изобретению направлено на те же клетки, которые служат мишенью для AAR, AAR10, NP5 и/или их функциональные аналоги, т.е. эти соединения модулируют функцию данных клеток путем ускорения или противодействия функции AAR, AAR10, NP5 и/или их функциональных аналогов. Однако, объем настоящего изобретения не ограничивается теми соединениями, которые владеют специальными свойствами ускорения или противодействия AAR. Настоящее изобретение также относится к способу получения и

применения фармацевтических композиций для лечения патологий, которые могут быть связаны с нарушенной межклеточной коммуникацией по щелевому соединению, и способам применения этих композиций, например, как указано в WO 02/077017 «New Medical Uses of Intercellular Communication Facilitating Compounds».

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения пациента, у которого уже развилось, или профилактики развития состояния, связанного с нарушением МКШС (например, сердечная аритмия или остеопороз), включающий введение терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно настоящему изобретению. Пациенты, которые могут проходить лечение с использованием соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются животными, предпочтительно млекопитающими, например, грызунами (включая мышей, крыс, хомячков и зайцеобразных, таких как зайцы), собаками, свиньями, козлами (вообще любыми домашними животными) и приматами. В одном из предпочтительных аспектов пациентом является человек.

Примеры состояний, лечение или профилактика которых может проводиться с применением соединений согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются сердечно-сосудистым заболеваниями; остеопороз; воспаление эпителиальной ткани дыхательных путей; поражения ткани альвеол; недержание мочевого пузыря; нарушением слуха (например, вследствие заболеваний улитки уха), повреждениями эндотелия; диабет (тип I или тип II) и осложнения диабета (включая диабетическую ангиопатию сетчатки и диабетическую невропатию); атеросклероз, состояния, относящиеся к заболеванию центральной нервной системы; ишемия (например, ишемия центральной нервной системы, спинного мозга, мозга или ствола мозга); заболевания дентина, включая заболевания периодонта; заболевания почек; гематологические нарушения (например, анемия, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения), особенно являющиеся результатом курса лечения цитостатическими химическими соединениями или лучевой терапией раны (например, поверхностные и глубокие раны, полученные вследствие травмы); переломы костей; эректильная дисфункция; недержание мочевого пузыря; невропатические нарушения; субхронические и хронические воспалительные процессы; рак; поражения костного мозга; трансплантация стволовых клеток; состояния, возникающие при трансплантации клеток и тканей в ходе проведения таких медицинских процедур, как хирургические



вмешательства; состояния, вызванные избытком реактивных кислородных групп и/или свободных радикалов или окиси азота; заболеваниями или нарушениями в ходе беременности (например, преэклампсия и преждевременные роды); женское бесплодие; и инсульт. Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для стимуляции родов (например, путем создания эффекта окситоцина при сокращении матки).

Согласно одному предпочтительному аспекту настоящего изобретения предложено фармакологически активное антиаритмическое соединение для лечения или профилактики аритмии и тромботических осложнений, которые возникают вследствие нарушений сердечно-сосудистой системы, такие как острое ишемическое заболевание сердца (например, стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), застойная сердечная недостаточность (например, систолическая, диастолическая, повышенная, пониженная, право- или левосторонняя сердечная недостаточность), врожденный порок сердца, легочное сердце, кардиомиопатия, миокардит, гипертоническая сердечная недостаточность, при коронарной реваскуляризации и другие. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для лечения и/или профилактики брадиаритмии (например, вследствие дисфункции синусового узла, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса, правого или левого ответвления пучка) и тахиаритмий, связанных с циркуляцией возбуждения (например, преждевременные заболевания предсердий, заболевания атриовентрикулярных соединений, преждевременные заболевания вентрикулярных узлов, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, тахикардия синусового узла, вызванная циркуляцией возбуждения, тахикардия атриовентрикулярного узла, вызванная циркуляцией возбуждения, неустойчивая вентрикулярная тахикардия). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для смягчения патологического состояния, где важным фактором является замедление скорости проводимости, например, при вентрикулярной тахикардии, вентрикулярной фибрилляции, трепетании предсердий. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены либо отдельно либо в сочетании с другими антиаритмическими соединениями, такими как веществами класса I (например, лидокаин), класса II (например, метопропол или пропранолол), класса III (например, амиодарон или соталол) или веществами класса IV (например, верапамил).

Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для  
лечения или профилактики одного или нескольких таких заболеваний, как аритмия,  
вызванная циркуляцией возбуждения, циркуляция возбуждения в желудочке (например,  
5 возникает в ходе острого инфаркта миокарда, хронического инфаркта миокарда,  
стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии), инфекционная или автономная  
кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, альтернация реполяризации,  
10 мономофическая вентрикулярная тахикардия, альтернация Т-волн, брадиаритмии,  
сниженная сокращаемость сердечной ткани, тромбоз и другие.

Дополнительные функции, в которых участвует эндотелиальная межклеточная  
коммуникация по щелевому соединению, заключаются в миграционном поведении  
эндотелиальных клеток после травмы, при развитии кровеносных сосудов, росте и  
старении эндотелиальных клеток и координации сосудодвигательных реакций (Christ et  
20 al. *Braz. J Med Biol. Res.*, 33, 423-429 (2000)). Следовательно, соединения согласно  
настоящему изобретению можно применять для усиления проводимых васкулярных  
реакций и для улучшения кровоснабжения при состоянии усиленного обменного  
25 процесса (например, физические упражнения, тахикардия) и при ишемии.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для  
30 осуществления цитопротекции ткани или органа млекопитающего, который нуждается в  
подобном лечении. Цитопротекция относится к снижению, предотвращению, смягчению  
симптомов, которые связаны с нежелательным отеком клеток. Определенные ткани и  
органы, которым данный способ приносит пользу, включают те, которые заключены или  
35 иным образом окружены фиброзной капсулой, как например, сердце или почка. Также  
сюда входят ткани, которые связаны с костью, как например, мозг, спинной мозг и  
костный мозг. Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять  
40 для лечения или профилактики ишемического повреждения органов млекопитающего,  
нуждающегося в подобном лечении, включая, например, сердце, центральную нервную  
систему, почки, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие и конечности.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединений  
для лечения или профилактики гематологических проявлений вследствие лечения  
цитостатическими препаратами или радиотерапии. Снижение симптомов восстановления  
50

гемопозза наблюдается у пациентов после цитостатической терапии 5-фторурацилом (5-FU). При этом отмечается отсутствие восстановления состава периферической крови, включая острую нейтропению, острую анемию с ретикулоцитопенией и наличие отклоняющихся от нормы эритроцитов и острую тромбоцитопению. Кроме того, наблюдается 5-8-кратное снижение насыщенности клетками костного мозга и гематопозэтическое содержание недифференцированных клеток-предшественников (грануломакрофагные колониеобразующие единицы (CFU-GM), эритроидные бурсообразующие единицы (BFU-E), смешанные колониеобразующие единицы (CFU-mix) и общие колониеобразующие единицы (CFU-C) в костном мозге. (Смотри, например, Montecino-Rodriguez et al., *Blood*, 96, 917-924, (2000); Presley et al., Abstract #55, IGJC 2005, Whistler, Canada (2005)). В данный аспект настоящего изобретения включены лечение и профилактика общего клинического состояния, обычно связанного с ятрогенной панцитопенией.

Соединения согласно настоящему изобретению можно также применять для лечения или профилактики остеопороза. Известен тот факт, что МКЦС играет важную роль в процессе формирования костей. Эффективность соединений может быть оценена, например, повышением остеобластной активности при проведении стандартного анализа остеобластоцитной активности, в котором измеряется или волнообразное образование кальция и/или активность алкалинфосфатазы костеобразующих клеток в присутствии соединений. Активность алкалинфосфатазы может быть также использована в качестве меры остеобластной активности при проведении стандартного колориметрического анализа.

Предпочтительно один или более соединений или фармацевтических композиций, полученных согласно настоящему изобретению, вводятся пациенту, нуждающемуся в лечении, в терапевтически эффективном количестве. Термин «терапевтически эффективное количество», используемый здесь, относится количеству, которое снижает симптомы данного состояния или патологии, и предпочтительно нормализует физиологические реакции организма, у которого наблюдается данное состояние или патология. Уменьшение симптомов или нормализацию физиологических реакций можно определить способами, которые хорошо известными в данной области и которые могут отличаться в зависимости от данного состояния или патологии. Согласно одному аспекту, терапевтически эффективным количеством одного или нескольких соединений

или фармацевтических композиций является то количество, которое восстанавливает измеримый физиологический параметр до практически того же показателя (предпочтительно в пределах до  $\pm 30\%$ , более предпочтительно в пределах до  $\pm 20\%$ , еще более предпочтительно в пределах до  $\pm 10\%$  показателя) параметра у пациента, у которого не наблюдается определенное состояние или патология.

Эффективное количество должен определить специалист, принимая во внимание такие факторы, как активность лекарства, возраст и телосложение пациента, вес тела, фармакокинетический профиль лекарства, и, в общем, лекарство назначают индивидуально для каждого пациента или группы пациентов. Тем не менее, эффективное количество соединения может составлять, по крайней мере, приблизительно 10 мкг/кг веса тела/день, по крайней мере, приблизительно 100 мкг/кг веса тела/день, по крайней мере, приблизительно 300 мкг/кг веса тела/день и, по крайней мере, приблизительно 1000 мкг/кг веса тела/день.

С другой стороны, эффективное количество соединения или димера может составлять не больше, чем приблизительно 100 мг/кг веса тела/день, не больше, чем приблизительно 50 мг/кг веса тела/день и не больше, чем приблизительно 10 мг/кг веса тела/день. Ожидается, что эффективное количество соединения составит приблизительно 100 мкг/кг веса тела/день, приблизительно 300 мкг/кг веса тела/день или приблизительно 1000 мкг/кг веса тела/день.

#### **Е. Биологические анализы**

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать процесс связывания, предпочтительно специфического связывания, с тканью, клеткой или фракцией клетки, что именуется в данном документе как «стандартный анализ на связывание с участком AAR». Анализ может определить и установить результат связывания рассматриваемого соединения, например, AAR, AAR10, HP5 или их функционального аналога. В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения соединение может быть модулятором функции такой ткани, клетки или фракции клетки (т.е. соединение усиливает или противодействует функции антиаритмического пептида). В другом варианте осуществления изобретения соединение может быть модулятором рецептора антиаритмического пептида (т.е. соединение является агонистом или антагонистом рецептора). Кроме того, предпочтительные

соединения согласно настоящему изобретению могут демонстрировать хорошую функцию в качестве модуляторов коммуникации по щелевому соединению (например, в качестве агонистов или антагонистов ААР). В одном аспекте, соединения могут выполнять функции антиаритмических лекарств. Предпочтительные агонистические соединения согласно настоящему изобретению могут обеспечивать внутриклеточную проводимость ( $G_j$ ), которая является практически такой же или выше, чем  $G_j$  в ААР, в анализе, именуемом здесь «стандартным кардиомиоцитическим анализом». Предпочтительные антагонистические соединения могут обеспечить такую  $G_j$ , показатель которой ниже (например, меньше по крайней мере, на приблизительно 10 % или, по крайней мере, на приблизительно 20 %), чем  $G_j$  в ААР и/или заблокировать способность ААР нормализовать  $G_j$  ишемической клетки, т.е. вернуть  $G_j$  практически к тем же показателям, которые присущи не ишемическим клеткам. Кроме того, предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению могут увеличить время предсердно-желудочковой блокады в организме мыши после вливания  $\text{CaCl}_2$  в анализе, именуемом здесь «стандартным анализом индуцированной кальцием аритмии». Соединения согласно настоящему изобретению могут также предотвратить замедление проводящей системы сердца в присутствии различных форм метаболического стресса (например, ишемия, гипогликемия или кислотная интоксикация), в анализе, называемом здесь «стандартная модель замедления проводимости изолированного внутрисердечного участка, вызванного метаболическим стрессом». Соединения согласно настоящему изобретению могут также демонстрировать снижение частоты проявления аритмий, вызванных циркуляцией возбуждения, или уменьшение размера пораженного инфарктом участка, наблюдаемых в так называемом здесь «стандартном анализе циркуляции возбуждения в желудочке».

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять хороший показатель периода полураспада согласно так называемому здесь «*in vitro* анализу стабильности в плазме ». Соединения, которые демонстрируют хороший показатель стабильности при проведении анализа, имеют в одном варианте осуществления изобретения период полураспада, превышающий приблизительно 48 часов или превышающий 24 часа или превышающий 12 часов или превышающий 6 часов или превышающий 3 часа или превышающий 1 час, или данный период более 30 минут или более 20 минут или более 15 минут или более 10 минут или более 5 минут или более 1 минуты. В данных вариантах реализации изобретения

соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять повышенный показатель стабильности в системе кровообращения.

Определенные анализы, применимые для идентификации и необязательного измерения соединений препаратов согласно настоящему изобретению приведены ниже.

### 1. Стандартные анализы стабильности в плазме

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, которые характеризуются повышенным показателем стабильности *in vitro* или *in vivo*. В качестве примера соединения согласно настоящему изобретению, содержащие пептидную связь, могут быть алкилированы или иным образом изменены с целью стабилизации соединения к ферментативному расщеплению. В альтернативном или дополнительном варианте соединения могут содержать одну или более D-аминокислот. Существует возможность проведения анализа на наличие у соединения повышенного показателя устойчивости в ходе стандартного анализа стабильности.

В одном из примеров *in vitro* анализа стабильности в плазме соединения проходят инкубацию в плазме или сыворотке, при этом пробы, отобранные через равные интервалы времени, анализировались методом ВЭЖХ или ЖХ/МС/МС для измерения количества соединения, качество которого понизилось. (Смотри, например, WO 02/077017, полное изложение которого включено здесь посредством ссылки). Оцениваются соответствующие условия (колонка, растворитель, градиент и температура) для таких анализов, для того, чтобы не совпадали времена удержания максимума соединения и максимумов плазмы. Для этого выполнялись последовательные инъекции соединения, плазмы и совместной инъекции соединения и плазмы, после чего следовала оптимизация параметров метода ЖХ, пока не было получено удовлетворительного разделения. Отбирался и анализировался также контрольный образец плазмы без пептидного соединения, обработанный таким же образом. Пробы могут включать, но не ограничиваются необработанным веществом, соединением в подходящей концентрации (например, 0,1 мг/мл), плазмой без содержания соединения, одной или несколькими пробами при  $t=0$  и одной или несколькими пробами, отобранными через равные интервалы. Предпочтительно, если множественные пробы берутся параллельно. Концентрации образцов (пиковый показатель в mAU или уровень ионов) откладывались на графике как функция времени и получали функцию, которая описывает

моноэкспоненциальное затухание (например, при использовании стандартного пакета Excel). Предпочтительно, если соединение согласно настоящему изобретению имеет период полураспада, превышающий приблизительно 30 минут (например, более  
5 приблизительно 1 часа или более приблизительно 3 часов или более приблизительно 6 часов или более приблизительно 12 часов или более приблизительно 24 часов или более приблизительно 48 часов), что определяется в ходе этого анализа.

10 Стабильность в плазме может быть проверена *in vivo* при проведении стандартных анализов. Например, соединения могут быть введены млекопитающему, например, крысе, посредством болюсного вливания объемом приблизительно 1 мл/кг как  
15 для дозировки *i.v.*, так и *p.o.* Предпочтительно, если соединения анализируют параллельно с контрольными пробами, например, такими как буферный раствор или антиаритмический пептид с известным показателем стабильности. Анализы крови  
20 собираются в различные временные периоды (например, B.D. составляет 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 240 минут, при этом B.D. означает предыдущую дозу). Количество соединений в пробах может быть определено посредством обычно применяемых в  
25 данной области методов, таких как ЖХ/МС/МС. Например, показатели концентрации соединений в пробах плазмы могут быть рассчитаны при помощи внешней стандартной кривой, в которой отображены значения концентрации препарата от 1,00 до 1000 нМ. Значения концентрации наряду с временными показателями можно применять для  
30 выполнения фармакокинетического моделирования с использованием специальной программы WinNonLin 3.5 (Pharsight, Mountain view, CA) с применением необособленного анализа, при этом полученные параметры AUC,  $F_{po}$ , Cl<sub>b</sub>, t<sub>1/2</sub>, C<sub>max</sub>  
35 t<sub>max</sub> могут быть определены хорошо известным в данной области способом.

## 2. Стандартные кардиомиоцитические анализы

40 Соединения согласно настоящему изобретению могут быть проанализированы в ходе проведения кардиомиоцитического анализа, который определяет функцию щелевого соединения клеток сердца после введения соединений. В одном примере клетки выделяются из сердца млекопитающего, такого как морская свинка, посредством  
45 перфузии с использованием коллагеназы согласно методу Лангендорфа. Клетки подвергаются воздействию соединения и производится оценка показателя МКЩС посредством пэтч-клампа и использования методов, которые хорошо известны в данной  
50 области. Значение внутриклеточной проводимости ( $G_j$ ) рассчитывается по формуле:

$$G_j = \frac{\Delta I_p}{\Delta U_j} = \frac{I_{p,pulse} - I_{p,rest}}{U_p - U_a}$$

(Уравнение 1)

где  $I_{p,pulse}$  и  $I_{p,rest}$  представляют ток в пассивной клетке во время импульса и до импульса соответственно,  $U_p$  и  $U_a$  представляют напряжения в пассивной и активной клетке. Изменение значения  $G_j$  при введении соединения анализируется путем сравнения относительных изменений  $G_j$ . Например, можно определить относительное значение  $G_j$  как функции времени до и во время стимуляции соединением (например, при показателе приблизительно  $10^{-8}$  М). Предпочтительно, соединение обеспечивает  $G_j$ , который практически аналогичен  $G_j$  ( $\pm 10$  %) антиаритмического пептида, такого как, например, ААР, ААР10, НР5 и их функциональных аналогов. В одном из примеров клетка является ишемической клеткой, при этом препарат обеспечивает  $G_j$ , который практически аналогичен  $G_j$  не ишемической клетки ( $\pm 20$  %, предпочтительно  $\pm 10$  %). Дополнительные детали о ходе проведения кардиомиоцитического анализа указаны в WO 02/077017.

### 3. Стандартный анализ вызванной кальцием аритмии

Пептиды, пригодные для введения в клетки сердца, можно определить с использованием *in vivo* модели вызванных кальцием аритмий согласно модели Линча и других (1981 год) *J Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 49-60. Самцы мышей CD-1 получают анестезию при использовании кетамина (75 мг/кг) и медетомидина (1 мг/кг) IP. Катетер i.v. вводится в хвостовую вену. Сигнал электрокардиограммы II записывался непрерывно с помощью электродов ЭКГ II из нержавеющей стали, установленных на правой и левой передних конечностях. Заземляющий электрод устанавливается на правую заднюю конечность. Сигнал усиливается и фильтруется при использовании физиографических компонентов Гулда и программного обеспечения для сбора данных. После 90-секундного периода балансировки тестовый образец соединения вводится в хвостовую вену (свыше 30 секунд). Мыши, которым предварительно вводился носитель, используются в качестве контрольных. Объем инъекции составляет 100 мкл/30 г мышь во всех экспериментах. Вливание  $\text{CaCl}_2$  (30 мг/мл, 0,1 мл/мин/30 г мышь, 100 мг/кг/мин) начинается по истечении 3 минут после внутривенного введения лекарств или носителя (соляной



раствор 0,9 %). Время до начала блокады сердечной проводимости определяется как время от начала вливания  $\text{CaCl}_2$  до первого случая аритмии. Первая блокада проводимости определяется как первый интервал RR, который больше или равен 3 интервалам RR с начала периода предварительного лечения. Первое проявление аритмии является либо предсердно-желудочковой блокадой второй степени (прерывистое нарушение предсердно-желудочковой проводимости, характеризуемое P-образной волной без наличия сопутствующего комплекса QRS), либо внутрисердечной блокадой второй степени (продолжительный интервал RR и комплекс QRS без предыдущей P-образной волны). Реакции выражаются относительно времени до случая предсердно-желудочковой блокады второй степени у мышей, которым вводился носитель.

#### 4. Стандартная модель замедления проводимости изолированного внутрисердечного участка, вызванного метаболическим стрессом

Пептиды, которые пригодны для введения в клетки сердца, могут быть идентифицированы в *in vitro* модели, как описано в трудах Хогана и других (*J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 537-545 (2005)).

Крысы (300-400 г) умерщвляются ударом, нанесенным в области шеи. Сердце быстро изымается и переносится в небольшую емкость, в которой содержится оксигенированный модифицированный буферный раствор Тиродес (мМ):  $\text{NaCl}$  136,  $\text{KCl}$  4,  $\text{MgCl}_2$  0,8,  $\text{CaCl}_2$  1,8 HEPES 5, MES 5, глюкоза 6, pH 7,3. Левая полость аккуратно разрезается, при этом проба ткани размером приблизительно 2х6 мм берется из левого ушка предсердия и помещается в камеру из ткани (объем 5 мл), (Steiert Organ Bath, Hugo Sach Electronic., Germany). В ходе исследования камера подвергается перфузии с использованием оксигенированного буферного раствора Тиродес при 37 °C с расходом 10 мл/мин.

Биполярный стимулирующий электрод (нержавеющая сталь, покрытая тефлоном, диаметр 75 мкм) размещается с одного конца ткани. Стимуляция осуществляется при 1 Гц при использовании прямоугольных импульсов двойной пороговой величины (длительность стимулирующего воздействия 0,2 мс), которые подаются стимулятором (Hugo Sachs, тип 215) через изоляционное устройство (Universal Isolated Stimulator Unit, тип 263, Hugo Sachs, Germany).

Два отдельных микроэлектрода из чистого иридия (World Precision Instruments, волновое сопротивление рабочей части 3,5-4,0 МОм) помещаются в линию вдоль горизонтальной оси подготовленного объекта для фиксации сигналов предсердий сердечно-сосудистой системы. Расстояние от стимулирующего электрода до первого и второго микроэлектродов составляет 1,5-2,0 мм и 3,0-4,0 мм соответственно. Каждый микроэлектрод подключен к первоначальному предварительному усилителю (10 х усиление сигналов). Предварительные усилители подсоединены к модулю усилителя с биоэлектрическим потенциалом, который подключен к системе сбора данных через систему Hugo Sachs PLUGSYS. Сигналы фильтруются при показателе 1 кГц и измеряются при показателе 10 кГц.

После 30-минутного периода балансировки начинается кардиостимуляция при показателе 1 кГц. В течение первых 20 минут периода записи (основной период) камера подвергается перфузии с использованием оксигенированного буферного раствора Тиродес при 37 °С при показателе рН 7,3. Затем соединения (например, модифицированные миметики лизина согласно настоящему изобретению, ААР, ААР10 или контрольные соединения) добавляются в перфузионный буферный раствор продолжительностью еще на 20 минут (период предварительного лечения). После 20-минутного периода предварительного лечения перфузию меняют на неоксигенированный, не содержащий глюкозу буферный раствор Тиродес при 37 °С при показателе рН 7,3 (с или без рассматриваемых здесь соединений) на 40 минут (период метаболического стресса).

Изменение скорости проводимости при метаболическом стрессе сравнивается с группой необработанных контрольных объектов. В необработанных препаратах показатель проводимости снижается на 15-45 % в течение 40-минутного периода метаболического стресса. В некоторых вариантах реализации данного изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут предотвратить возникновение замедления проводимости, вызванной метаболическим стрессом, в течение 40-минутного периода, что сравнимо с соединениями ААР, ААР10, НР5 или их функциональными аналогами, т.е. соединения могут сохранить нормальное протекание проводимости при появлении метаболического стресса.

## 5. Гематологический анализ

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть проанализированы на предмет определения их воздействия на ускоряющийся характер восстановления, следующий за напряженным состоянием пролиферации костного мозга, вызванным 5-фторурацилом. Самцы крысы проходят лечение посредством 5-FU (75-100 нмоль/кг i.p.) в течение 4 дней. Анализ крови берется из кончика хвоста до начала курса лечения посредством 5-FU (день 0) и на 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 дни вслед за принятием первой дозы препарата 5-FU. Осуществляется определение счета периферийных кровяных телец (зернистые лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты, ретикулоциты) и анализ гемоглобина плазмы. После обнаружения участка с острой панцитопенией исследование повторяется при сопутствующем лечении соединением согласно настоящему изобретению.

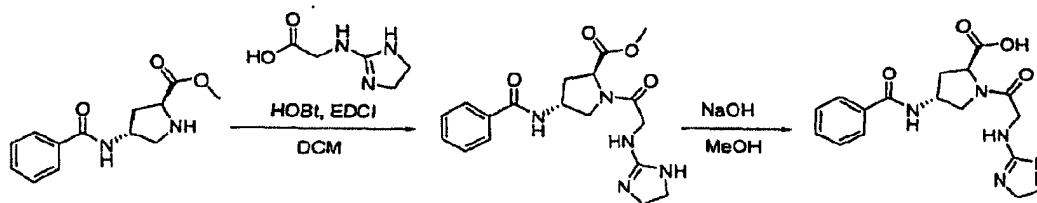
### Г. Получение типичных соединений

Следующие неограничивающие примеры представлены только с целью иллюстрации настоящего изобретения. Специалист в данной отрасли поймет, что существуют многочисленные эквиваленты и вариации, которые не приводятся в пример, но все же они являются частью настоящего изобретения.

Соединения - миметики лизина согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством синтеза в твердой или жидкой фазе. В данном контексте ссылки даются, наряду с многими другими, на труды Fields et al. "Principles and practice of solid-phase peptide synthesis", Synthetic Peptides (2002, 2<sup>nd</sup> Edition).

На Схеме 1 отображен типичный синтез соединения согласно Формуле III, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, где Y' представляет собой NHR<sup>3</sup> и R<sup>3</sup> не является водородом.

Схема 1

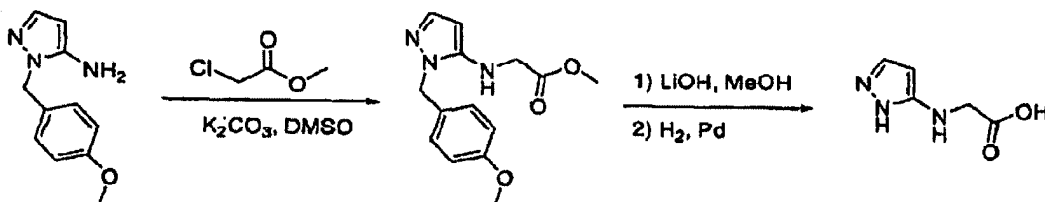


Могут быть использованы различные N-замещенные производные аминокислоты с целью синтеза других соединений согласно Формулы III, где Y' представляет собой

$\text{NHR}^3$  и  $\text{R}^3$  не является водородом. Например, 2-хлоро-1H-имидазол или 4-бromo-1H-имидазол могут пройти обработку глицином в воде (например, в соответствии с процедурой, указанной в European Journal of Medicinal Chemistry (1989), 24 (6), 623-5) для образования 2-(1H-имидазол-2-иламино)уксусной кислоты или 2-(1H-имидазол-4-иламино)уксусной кислоты соответственно, которые впоследствии могут быть использованы для синтеза (2S,4R)-1-(2-(1H-имидазол-2-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислоты или (2S,4R)-1-(2-(1H-имидазол-4-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислоты способом, аналогичным Схеме 1. Такие соединения, как (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(пиримидин-2-иламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(пиримидин-2-иламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота могут быть синтезированы подобным образом из 2-(пиридин-2-иламино)-карбоновой кислоты, 2-(пиримидин-4-иламино)-карбоновой кислоты и 2-(пиримидин-2-иламино)-карбоновой кислоты соответственно.

В альтернативном варианте, производная глицина может быть синтезирована в соответствии со Схемой 2.

#### Схема 2



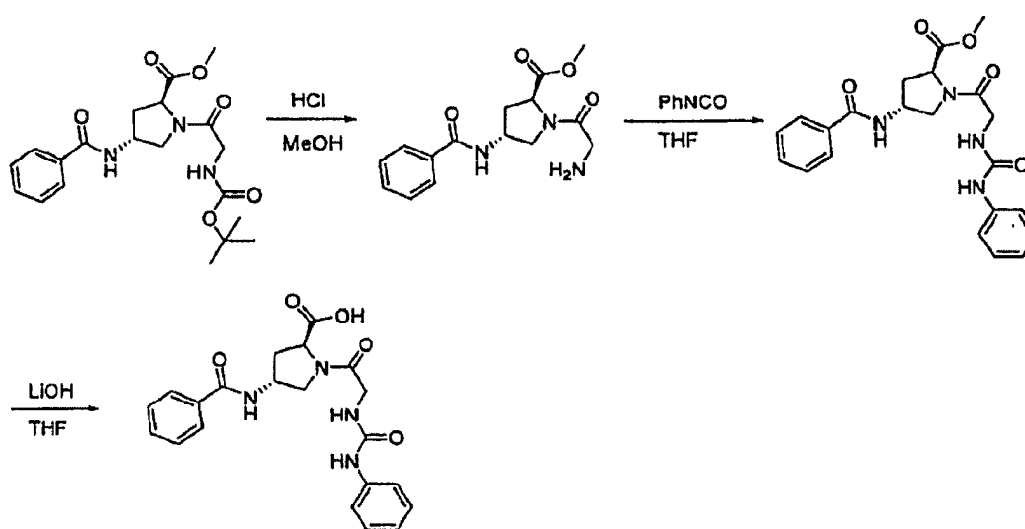
В вышеуказанном примере 2-(1H-пиразол-5-иламино)-уксусная кислота, полученная таким образом, может использоваться для синтеза (2S,4R)-1-(2-(1H-пиразол-5-иламино)ацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислоты способом, изложенным в Схеме 1.

Соединения согласно Формулы II, где А и  $\text{R}^1$ , вместе с углеродом, с которым они связаны для образования 5-20-членного гетероарила, содержащего один или более атомов N, O или S, могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1 при использовании соответствующего исходного материала для карбоновой кислоты. Например, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(1H-имидазол-2-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая

кислота, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(1H-пиразол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая кислота или (2S,4R)-4-бензамидо-1-(1H-имидазол-5-карбонил)-пирролидин-2-карбоновая кислота могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1 при использовании 1H-имидазол-2-карбоновой кислоты, 1H-пиразол-5-карбоновой кислоты или 1H-имидазол-5-карбоновой кислоты соответственно.

На Схеме 3 отображен еще один типичный синтез соединения согласно Формуле III, где Y' представляет собой  $\text{NHR}^3$  и  $\text{R}^3$  не является водородом. В данном примере (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(3-фенилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота,  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ .

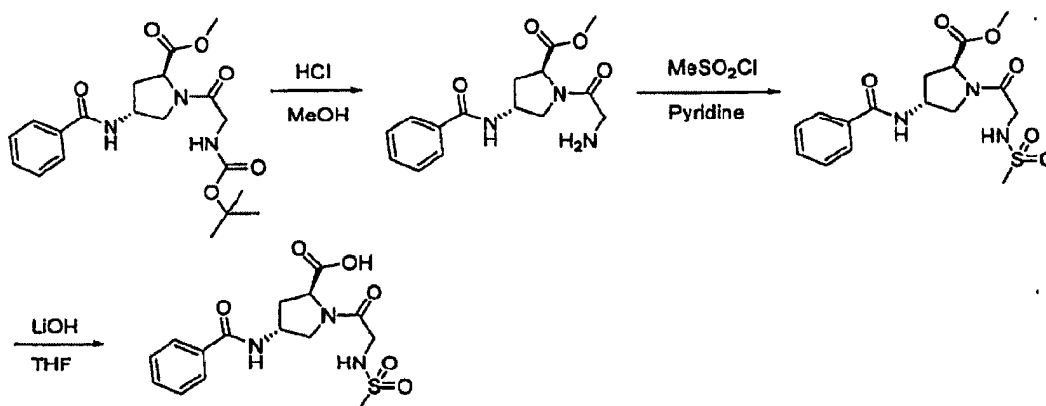
Схема 3



Различные изоцианаты (например, метилизоизоцианат или изопропилизоцианат) могут участвовать в синтезе согласно Схеме 3 с целью получения других видов мочевины по Формуле III (например, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(3-метилуреидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота или (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(3-изопропилуреидо)ацетил) пирролидин-2-карбоновая кислота).

На Схеме 4 отображен типичный синтез (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(метилсульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, соединения согласно Формуле III, где Y' представляет собой  $\text{NHR}^3$  и  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{S(O)R}^6$ .

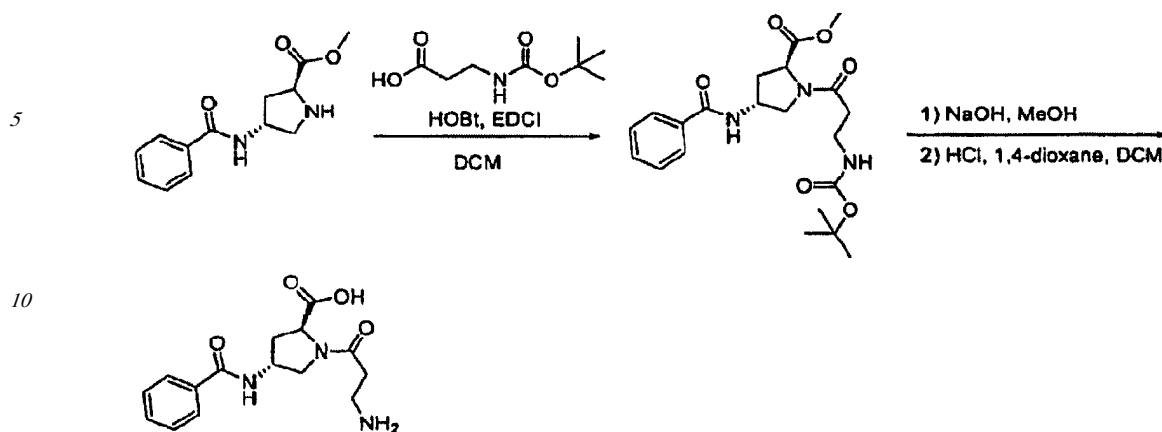
Схема 4



Начиная с других видов сульфонил хлоридов (например, этансульфонилхлорид или пропан-2-сульфонилхлорид), различные типы сульфонамидов согласно Формуле III (например, (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(этилсульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота или (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(метилэтилсульфонамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота могут быть получены способом, показанным на Схеме 4.

Соединения, представленные Формулой III, где k равно 1 или 2 (например, (2S,4R)-1-(3-аминопропаноил)ацетил-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота) могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 5.

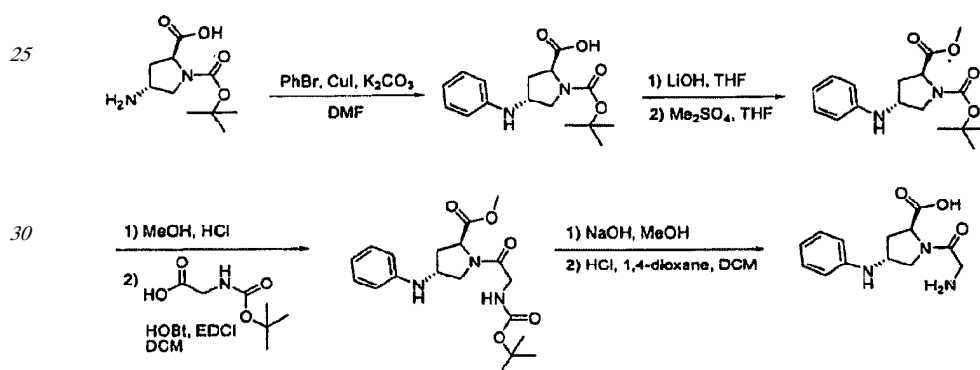
## Схема 5



На Схеме 6 отображен типичный синтез соединения согласно Формуле III (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(фениламино)пирролидин-2-карбоновой кислоты, где Z' представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub> арил и m равно 0.

20

## Схема 6



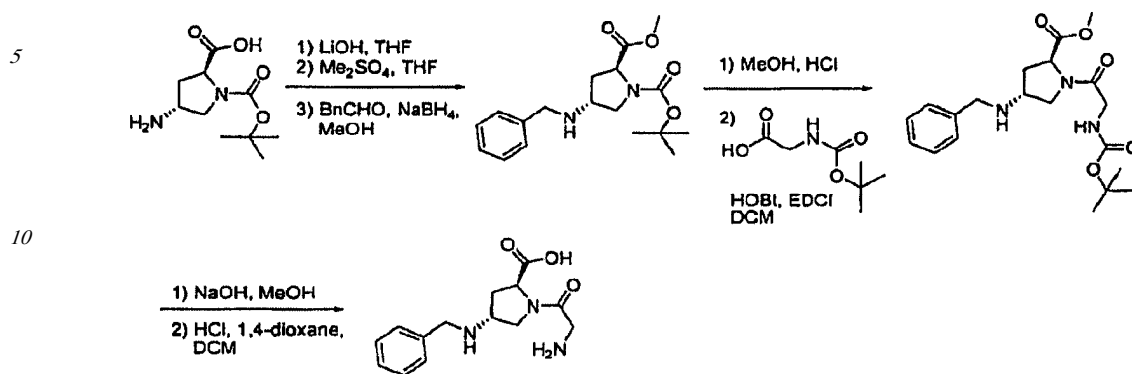
Подобным образом на Схеме 7 отображен типичный синтез соединения по Формуле III (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(аминоацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, где Z' представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub> арил и m равно 1.

40

45

50

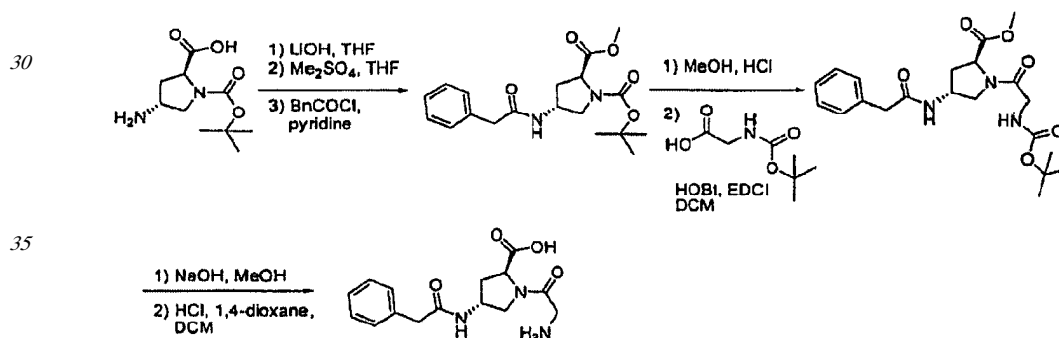
## Схема 7



15 Соединения, где Z' представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-5-20-членный гетероарил и m равно 0 или 1, также могут быть получены при использовании соответствующих исходных материалов согласно методам, изложенным в Схеме 6 или 7.

20 На Схеме 8 отображен типичный синтез соединения согласно Формуле III, (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(фенилацетида)пирролидин-2-карбоновой кислоты, где Z' представляет собой C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub>арил и m равно 1.

## Схема 8



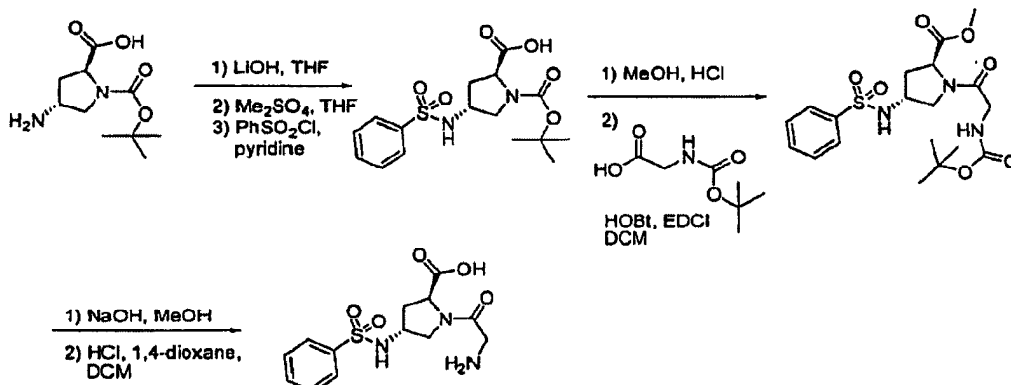
40 Соединения, где Z' представляет собой C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub>арил и m равно 2, или Z' представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-5-20-членным гетероарил и m равно 1 или 2, также могут быть получены при использовании соответствующих исходных материалов согласно методам, изложенным в Схеме 8.

45 Соединения по Формуле III, где Z' представляет собой S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6-20</sub>арил или S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-5-20-членный гетероарил могут быть синтезированы, например, в



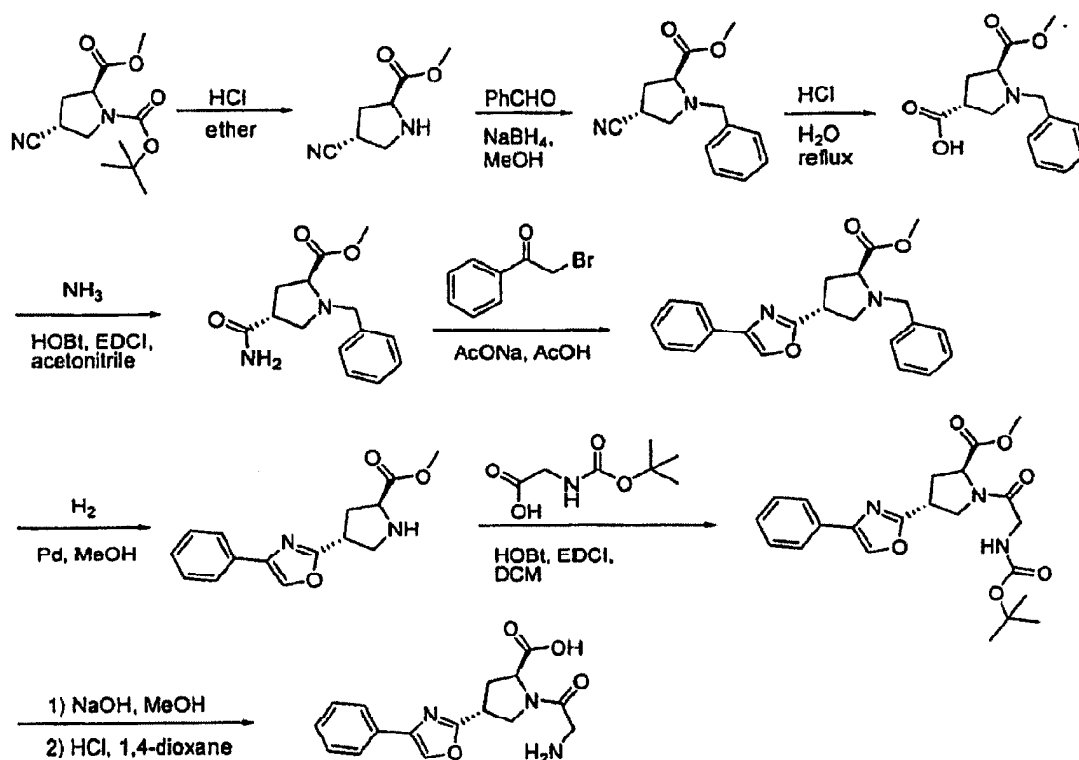
соответствии со Схемой 9, на которой отображен синтез (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(фенилсульфонамидо)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

Схема 9



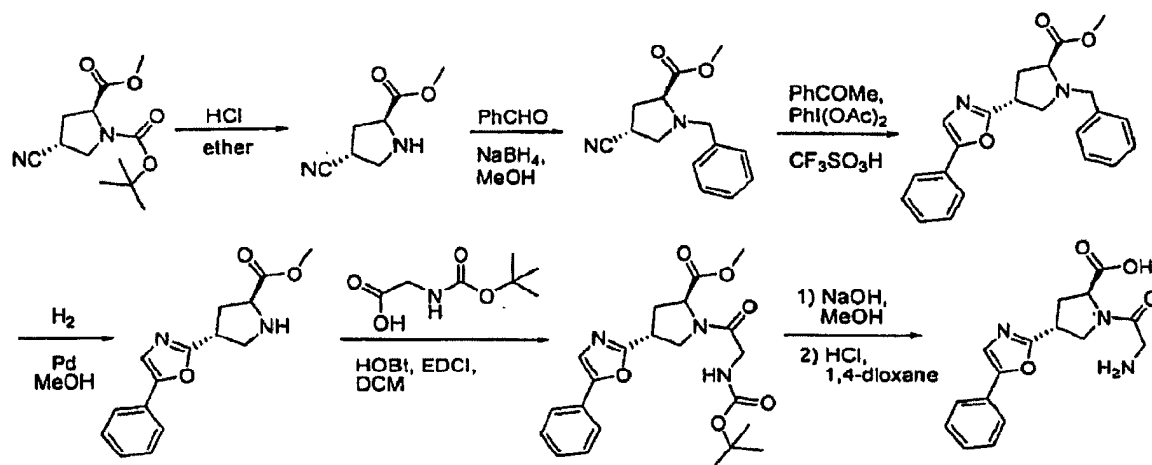
На Схеме 10 отображен типичный синтез (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, соединения согласно Формуле II, где В представляет собой амид биоизостеры (смотри, например, Tetrahedron: Asymmetry, 14(20), 3141-3152; 2003).

Схема 10



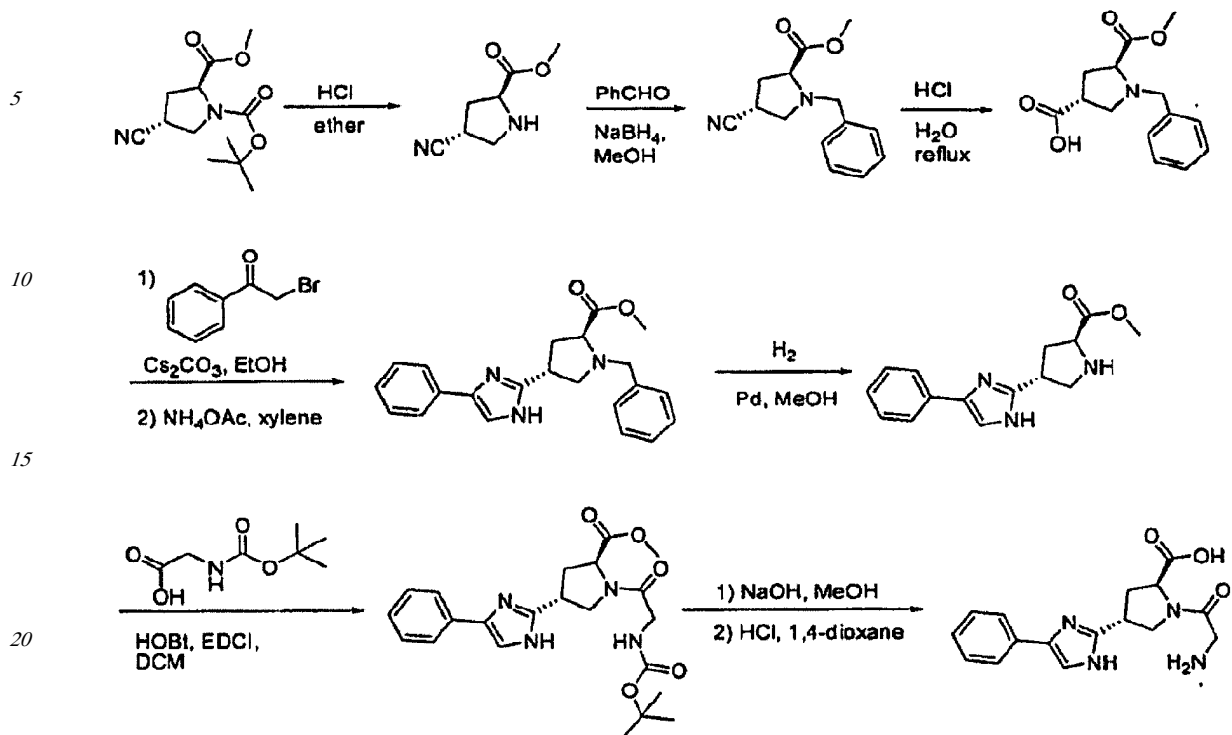
На Схеме 11 отображен синтез другого соединения Формулы II, (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(5-фенилоксазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, где В представляет собой другой амид биоизостеры (смотри, например, Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1533-1534).

### Схема 11



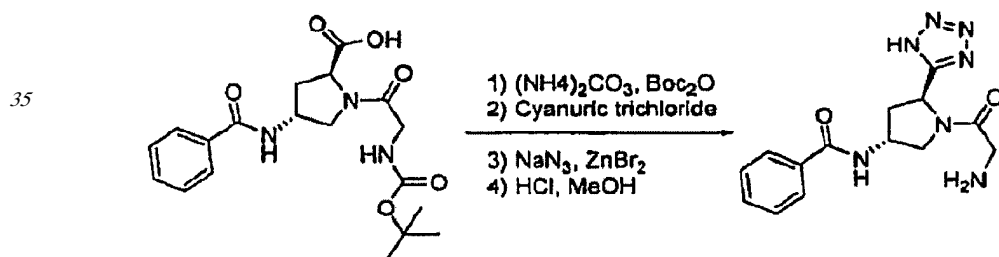
Синтез еще одного соединения согласно Формуле II, где В представляет собой амид биоизостеры, (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-(4-фенил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-2-карбоновую кислоту, отображен на Схеме 12 (смотри, например, Tetrahedron: Asymmetry, 14(20), 3141-3152; 2003; Journal of Medical Chemistry (44(18), 2990-3000; 2001 год).

## Схема 12



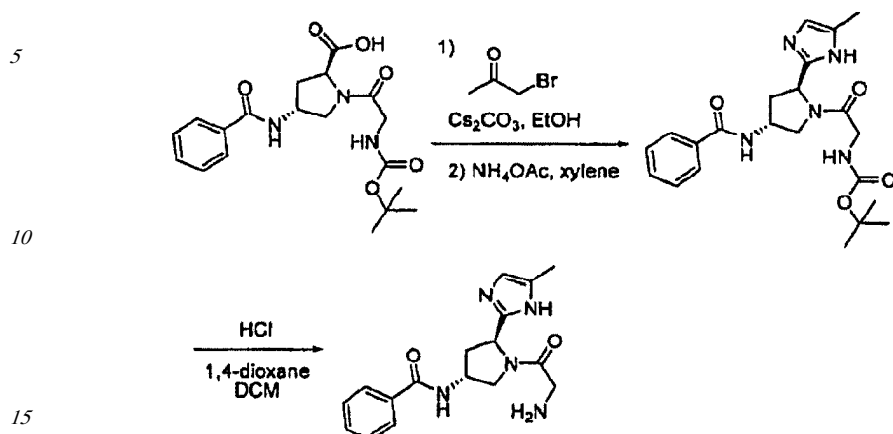
25 На Схеме 13 отображен типичный синтез соединения согласно Формуле II, N-(3R,5S)-1-(2-аминоацетил)-5-(1H-тетразол-5-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида, где E представляет собой биоизостеру карбоновой кислоты.

## Схема 13



45 На Схеме 14 отображен еще один способ, при помощи которого соединения Формулы II, где E представляет собой биоизостеру карбоновой кислоты, могут быть синтезированы (смотри, например, Journal of Medical Chemistry (44(18), 2990-3000; 2001).

## Схема 14



В дополнение к N-(3R,5S)-1-(2-аминоацетил)-5-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-бензамиду, изображенному на Схеме 14, соединения согласно

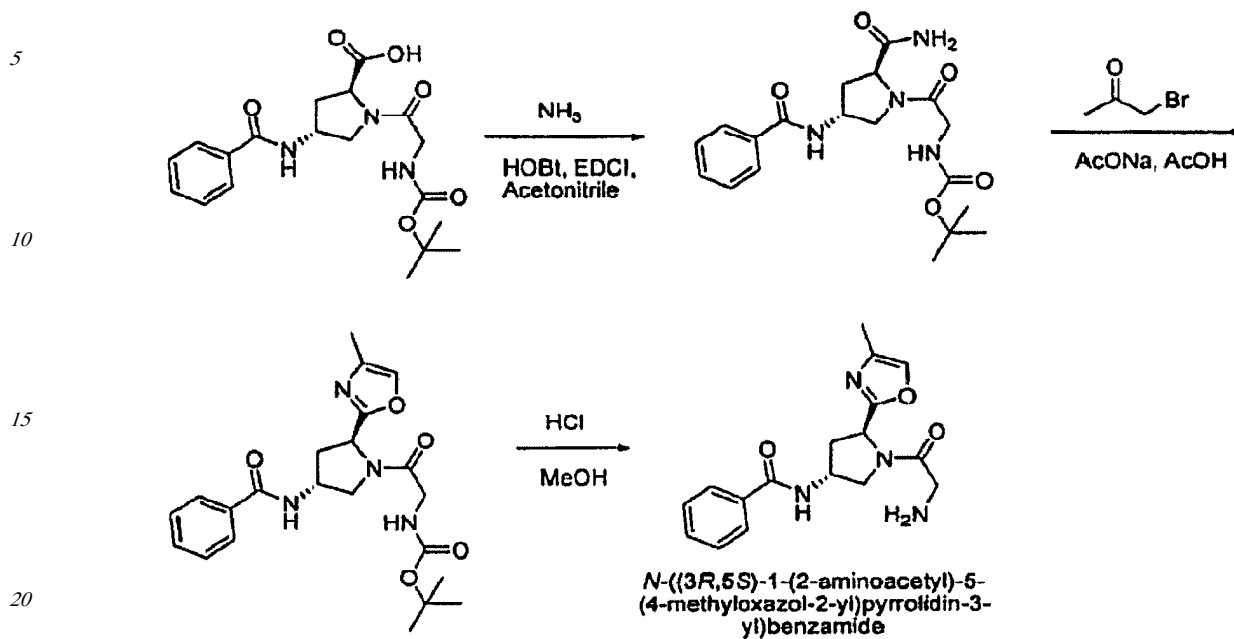
Формуле II, имеющие различными типы биоизостеры карбоновой кислоты, могут быть

синтезированы при помощи данного способа при использовании различных реагентов

бромокarbонила (например, N-((3R,5S)-1-(2-аминоацетил)-5-(1H-имидазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида или N-(3R,5S)-1-(2-аминоацетил)-5-(5-изопропил-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида).

На Схемах 15-17 отображены другие типичные способы, предназначенные для синтеза соединений Формулы II, где Е представляет собой биоизостеру карбоновой кислоты.

## Схема 15



## Схема 16

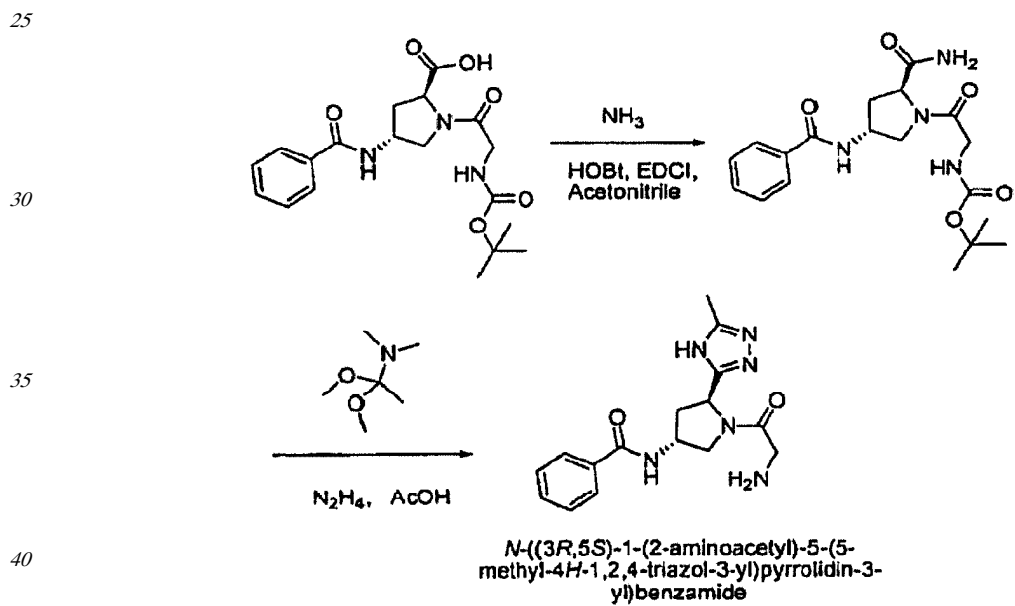
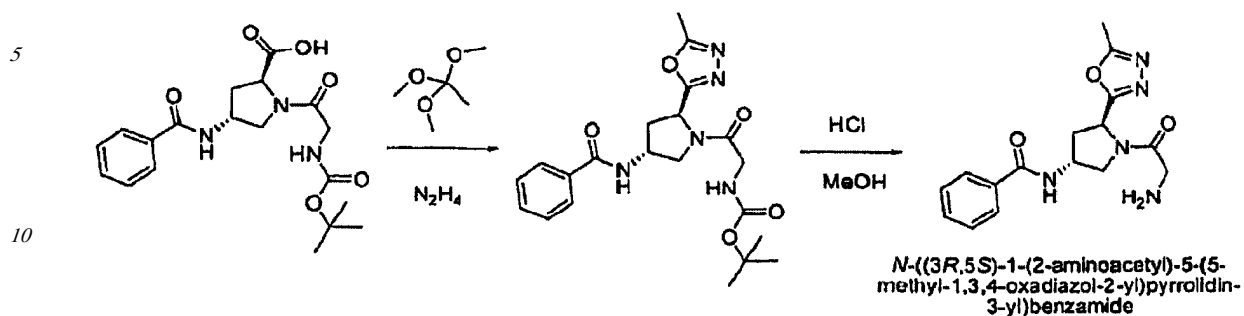


Схема 17



15 В дополнение к соединениям, показанным на Схемах 15-17, соединения, которые имеют различные биоизомеры карбоновой кислоты, могут быть синтезированы в соответствии с данными способами посредством изменения реагентов. Например, в

20 Схеме 15 могут быть использованы разные реагенты бромиды (например, для получения *N*-(3*R*,5*S*)-1-(2-аминоацетил)-5-(оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида); в Схеме 16 могут быть использованы различные диметиламинокеталы (например, для получения *N*-(3*R*,5*S*)-1-(2-аминоацетил)-5-(4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида или *N*-(3*R*,5*S*)-1-(2-аминоацетил)-5-(5-изопропил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида); и в Схеме 17 могут быть использованы различные ортоэфиры (например, для

25 получения *N*-(3*R*,5*S*)-1-(2-аминоацетил)-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-бензамида).

30

### 1. Общий синтез пептида

35 Химические соединения согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены при способе синтеза, изложенным, например, в WO 98/11125 (полное изложение которого заключено здесь посредством ссылки). Оговоренные методы синтеза будут приводить к образованию первичного пептида или аналогичного пептиду

40 вещества, имеющего противоион трифторацетата, которое может быть пригодным для изготовления медикамента. В некоторых случаях однако может быть выгодным осуществление аналогичного противоионного обмена из трифторацетата в фармацевтически приемлемый или предпочтительный анион (например, ацетат),

45 например, посредством ионообменной хроматографии. В альтернативном варианте, первичный пептид или аналогичное пептиду вещество могут быть повторно заморожены и обезвожены и растворены в разбавленной соляной кислоте для получения очищенного

50 гидрохлорида.

## Оборудование и стратегия синтеза

При использовании твердофазной методологии модифицированные пептиды синтезировали партиями в полиэтиленовом сосуде, оснащенный полипропиленовым  
5 фильтром для осуществления фильтрации с использованием 9-флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc) и трет-бутилоксикарбонила (Boc) или других пригодных защитных групп для N-амино и функциональных групп боковой цепи, таких  
10 как Allyl, Alloc, Dde, Z и т.д. При использовании жидкофазных методов модифицированные пептиды синтезировали с применением стандартного оборудования на протяжении всего процесса синтеза.

## Растворители

Растворитель DMF (N,N-диметилформамид, Riedel de-Häen, Германия) очищался посредством пропускания через колонну с насадкой, содержащей катионообменную  
20 смолу (сильная кислота Lewatit S 100 MB/H, Bayer AG Leverkusen, Германия) и анализировался перед применением на содержание свободных аминов путем добавления 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (Dhbt-OH) до пожелтения при  
25 наличии свободных аминов (Dhbt-OH-анион). Растворитель DCM (дихлорометан, аналитическая степень, Riedel de-Häen, Германия) использовался без предварительной очистки. Ацетонитрил (степень ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), Lab Scan, Дублин, Ирландия) использовался без предварительной очистки.

## Аминокислоты

Fmoc- и Boc-защищенные аминокислоты были приобретены на фирме “Advanced  
35 Chem Tech” (ACT), Bachem и NeoMPS, при этом они были представлены в подходящей защищенной форме боковой цепи.

## Производные бензойной кислоты

Производные бензойной кислоты были приобретены на фирме “Aldrich” и  
40 использовались без предварительной очистки.

## Связующие реагенты

Связующий реагент, диизопропилкарбодиимид (DIC) был приобретен на фирме  
45 «Riedel de-Häen», Германия.

### Твердые носители

Пептиды синтезировались на TentaGel (например, Sram) и полистироле (например, смола PAM), полученных от Advanced Chem Tech и Rapp.

### Катализаторы и другие реагенты

Диизопропилэтиламин (DIEA) был приобретен на фирме Aldrich, Германия, а этилендиамин на фирме Fluka, гидразин, пиперидин и пиридин – на Riedel de-Häen, Франкфурт, Германия. 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP) был приобретен на фирме Fluka, Швейцария и использован в качестве катализатора в реакциях связывания с участием симметрических ангидридов. Этандитиол и Тиоанизол были приобретены на фирме «Riedel de-Häen», Франкфурт, Германия. 3,4-дигидро-3-гидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (Dhbt-OH), 1-гидроксибензотриазол (HOBT) (HOAt) были получены от Fluka, Швейцария.

### Процессы связывания

Первая аминокислота может образовать соединения в качестве симметрического ангидрида в DMF, полученного из соответствующей N- $\alpha$ -защищенной аминокислоты, при этом последующие аминокислоты могут образовать соединения в качестве *in situ* полученных сложных эфиров HOBT или HOAt, которые генерированы из соответствующих N- $\alpha$ -защищенных аминокислот и HOBT или HOAt посредством DIC в DMF. Процессы ацилирования проверены при помощи теста с использованием нингидрина, проведенного при температуре 80 °C с целью предотвращения депротекции Fmoc в ходе проведения теста (B. D. Larsen, A. Holm, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 43, 1-9 (1994)).

### Снятие защитной группы (Fmoc и Fm)

Снятие группы Fmoc и Fm выполнялось путем обработки 20 % пиперидином в DMF (1x5 и 1x10 мин), после чего следовала промывка с использованием DMF (5x15 мл, по 5 мин каждый раз) до тех пор, пока нельзя обнаружить желтый цвет после добавления Dhbt-OH к слитому DMF.

### Снятие защитной группы (Boc и tBu)

Снятие группы Boc и tBu выполнялось путем обработки 50 % TFA в DCM и наоборот (2 x 2 мин, 1x 30 мин), после чего следовала промывка DCM (6 x 2 мин), затем



производилась обработка DMF (2 x 2 мин) при помощи DIEA в DMF и наоборот (3 x 2 мин), на заключительном этапе выполнялась промывка DMF (6 x 2 мин).

#### **Снятие защитной группы Aloc и Allyl**

Раствор 3 экв.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , растворенных в 15-20 мл  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{AcOH}$ , NMM (37:2:1), добавлялся в пептидный полимер. Процесс обработки продолжался в течение трех часов при комнатной температуре, данная процедура сопровождалась выделением пузырьков из потока  $\text{N}_2$  через смесь.

#### **Связывание HOBt сложных эфиров**

3 экв. защищенной N-альфа-амино аминокислоты растворяли в DMF вместе с 3 экв. HOBt и 3 экв. DIC, затем добавляли к полимеру.

#### **Предварительно образованный симметрический ангидрид**

Шесть экв. защищенной N-альфа-амино аминокислоты растворяли в DCM и охлаждали до 0 °C. Добавляли DIC (3 экв.), после этого реакция проходила в течение 10 минут. Растворитель удалялся в вакууме, и остаток растворялся в DMF. Раствор немедленно добавлялся к пептидному полимеру, после чего вводили 0,1 экв. DMAP.

#### **Отщепление соединения от полимера при использовании TFMSA (трифторметан сульфокислоты)**

Пептидный полимер обрабатывали 90 % трифторуксусной кислотой (TFA, Riedel de-Häen, Франкфурт, Германия), 4 % трифторметан сульфоновой кислотой (TFMSA, Aldrich), 2 % этандитиолом, 4 % тиоанизолом (в объемном отношении) при комнатной температуре в течение 30-60 минут. Отфильтрованный полимер промывали TFA, при этом фильтраты и вымывной раствор были выпарены при пониженном давлении. Остаток промывался эфиром и проходил лиофильную сушку с отделением раствора трифторуксусной кислоты в воде. Неочищенный прошедший лиофильную сушку продукт анализировался методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и идентифицировался ионизационной масс-спектрометрией с электрораспылением (ИМСЭ).

### **Отщепление соединения от полимера при использовании TFA**

Пептидный полимер обрабатывали посредством 95 % раствором трифторуксусной кислоты (TFA, Riedel de-Häen, Франкфурт, Германия) в воде (в объемном отношении) или 95 % TFA и 5% этандитиола (в объемном отношении) при комнатной температуре в течение 2 часов. Отфильтрованный полимер промывали 95 % раствором TFA в воде, при этом фильтраты и вымывной раствор были выпарены при пониженном давлении. Остаток промывался эфиром и проходил лиофильную сушку с отделением раствора уксусной кислоты в воде. Неочищенный прошедший лиофильную сушку продукт был проанализирован методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и идентифицировался ионизационной масс-спектрометрией с электрораспылением (ИМСЭ).

### **Условия для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)**

Препаративная хроматография была проведена при использовании рабочей станции VISION (PerSeptive Biosystem), оснащенной автоматическим фракционным коллектором/автоматическим пробоотборником AFC2000. Использовалось программное обеспечение VISION-3 для контроля инструментальных средств и сбора данных.

### **Хроматографическая колонка**

Kromasil (EKA Chemicals) KR100-10-C8 100A, C-8, 10 мкм; CER 2230, 250 x 50,8 мм или VYDAC 218TP101550, 300A, C-18, 10-15 мкм, 250 x 50 мм. Используемая буферная система включала: А: 0,1 % TFA в MQV; В: 0,085 % TFA, 10 % MQV, 90 % MeCN. Скорость потока составила 35-40 мл/мин, при этом температура колонны достигала 25 °С. УФ-обнаружение выполнено при 215 нм и 280 нм. Пригодные градиенты были оптимизированы для определенных пептидов.

### **Условия для аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC)**

Анализ градиента ВЭЖХ был произведен с применением системы высокоэффективной жидкостной хроматографии Hewlett Packard HP 1100, которая состоит из четырехступенчатого насоса HP 1100, автоматического пробоотборника HP 1100, термостата хроматографической колонки HP 1100, определителя длины кратных волн HP 1100. Для проведения контроля инструментальных средств и сбора данных

использовалась Hewlett Packard Chemstation с программным обеспечением LC (версия A.06.01). Для осуществления аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии использовались различные подходящие колонки, такие как VYDAC 238TP5415, C-18, 5 мкм, 300А или Jupiter, Phenomenex 00F-4053-E0; 5 мкм; 300А 150 x 4,6 мм и другие. Используемая буферная система включала: А: 0,1 % TFA в MQV; В: 0,085 % TFA, 10 % MQV, 90 % MeCN. Скорость потока составила 1 мл/мин, при этом предпочтительная температура колонны достигала 40 °С. УФ-обнаружение было выполнено при 215 нм. Как указано выше, пригодные градиенты оптимизированы для определенных пептидов.

### Масс-спектропия

Пептиды растворяли в сверх градиентном метаноле (Labscan, Дублин, Ирландия), ультрачистой воде Milli-Q (Millipore, Бедфорд, Массачусетс) и муравьиной кислоте (Merck, Дармштадт, Германия) (объемное отношение 50:50:0,1) для достижения концентрации 1-10 мг/мл. Пептидные растворы (20 мл) были проанализированы в режиме положительной полярности при помощи ESI-TOF-MS с использованием масс-спектрометра типа LCT (Micromass, Манчестер, Великобритания) с точностью  $\pm 0,1$  m/z (единица соотношения масса-заряд).

### Твердофазный синтез

При проведении всех синтезов сухой полимер помещался в полиэтиленовый сосуд, оснащенный полипропиленовым фильтром для осуществления фильтрации. Полимер в DMF увеличивался в размерах. Первая аминокислота образовала соединение либо в качестве предварительно образованного симметрического ангидрида, либо предварительно активированного сложного эфира HOBt, как указано выше. Следующая по очереди аминокислота образовала соединение в качестве предварительно образованного сложного эфира HOBt, как изложено выше. Все процессы связывания длились в течение, по крайней мере, 2 часов, если не изложено иначе. Образование связи производной бензойной кислоты с целью выполнения функциональных возможностей amino боковой цепи в аминокислоте лизин-миметического действия во всех случаях производилось с участием предварительно образованного сложного эфира HOBt. Конечный продукт пептида отделялся от твердого носителя и анализировался при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, как указано выше.

Во всех случаях производная бензойной кислоты выполняла функции карбоновой кислоты и образовывала связи в качестве *in situ* генерированного сложного эфира HOBT посредством DIC в ТГФ.

5

Все процессы связывания длились в течение, по крайней мере, 2 часов. Ацилирование проверялось посредством теста с участием нингидрида при температуре 80 °С, как описано выше. После завершения синтеза пептидный полимер промывался DMF (3 x 15 мл, 1 мин каждый раз), DCM (3 x 15 мл, 1 мин каждый раз), диэтил эфир DMF (3 x 15 мл, 1 мин каждый раз) и подсушивался в вакууме. Затем пептид отщеплялся от твердого носителя, как изложено выше, и проходил лиофильную сушку. После процесса очистки с использованием препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, как указано выше, пептидный продукт собирался, при этом идентичность пептида подтверждалась масс-спектрометрией с электрораспылением.

20

### Пример жидкофазного синтеза

Определенная защищенная аминокислота или гидроксид или тригидроксиуксусная кислота в сочетании с незащищенной карбоновой кислотой (1 экв.) растворяются в DMF наряду с DIC (1 экв.) и HOBT (1 экв.) По истечении предварительной активации в течение 1 часа добавляется соответствующий защищенный компоновочный блок лизин-миметического действия (LM) наряду с незащищенной амино группой (1,1 экв.) и TEA (1,3 экв.), после этого смесь перемешивается на протяжении всей ночи при комнатной температуре.

30

Реакционную смесь выпаривают до сухого состояния, при этом остаток растворяется в этилацетате. Фаза этилацетата экстрагирована вместе с (1) водным раствором соляной кислоты (0,1 М) и (2) водным раствором гидроксида натрия (0,1 М) и (3) водой с целью удаления избытков исходного материала. Органическая фаза обрабатывается посредством  $MgSO_4$  (высушенной), фильтруется и выпаривается до сухого состояния.

35

40

Оставшаяся защитная амино группа блока LM проходит депротекцию при использовании TFA/DCM, если защитная группа основывается на *t*Bu, Pd циклогексена, если базируется на бензилье, пиперидин/DCM, если основу ее составляет флуоренил,

45

50

гидразин, если базируется на Dde. После завершения реакции по снятии защитной группы (1-2 часа) реакционная смесь выпаривается до сухого состояния, при этом остаток промывается диэтилэфиром и растворяется в DMF наряду с 1,3 экв TEA и на конечной стадии добавляется в раствор замещенной бензойной кислоты (1 экв.), которая прошла предварительную активацию посредством обработки DIC (1 экв.) и HOBT (1 экв.) в DMF. Реакция связывания продолжается в течение ночи.

Реакционную смесь выпаривают до сухого состояния, при этом остаток растворяют в этилацетате. Фазу этилацетата экстрагируют вместе с (1) водным раствором соляной кислоты (0,1 М) и (2) водным раствором гидроксида натрия (0,1 М) и (3) водой с целью удаления избыточного исходного материала. Органическая фаза обрабатывается  $MgSO_4$  (высушенной), фильтруется и выпаривается до сухого состояния.

Оставшиеся защитные группы проходят депротекцию при использовании TFA/DCM, если защитные группы основываются на tBu, Pd циклогексена, если базируются на бензиле, пиперидин/DCM, если основу составляет флуоренил, гидразин, если базируются на Dde. После завершения реакции по депротекции (1-2 часа) реакционная смесь выпаривается до сухого состояния, при этом остаток промывается диэтилэфиром и растворяется в TFA/воде, очищается посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. После завершения очистки при использовании препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, как указано выше, пептидный продукт собирается, при этом идентичность пептида подтверждается масс-спектрометрией с электрораспылением.

## 2. Твердофазный синтез соединения 2: (2S4R)-1-(2-амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоты

Полимер типа PAM (Advanced Chemtech) набухал в DMF, промывался 5% триэтил амином (TEA) в DMF и промывался DMF до тех пор, пока нельзя было обнаружить желтый цвет после добавления Dhbt-ОН к слитому DMF. (2S4R)Boc-4Amp(Fmoc)-ОН связывался в качестве симметрического ангидрида, как описано ниже.

3 экв. (2S4R)Boc-4Amp(Fmoc)-ОН растворяют в DCM и охлаждают до 0 °C. Добавлен DIC (1,5 экв.), после этого реакция продолжалась в течение 10 минут.

Растворитель удаляют в вакууме, и осадок растворяют в DMF. Раствор немедленно добавляли к полимеру, затем добавляли 0,1 экв. DMAP. Процесс связывания продолжался в течение ночи. Избыточный связующий реагент удаляли посредством промывки с помощью DMF. Снятие защитной группы Fmoc выполнялось при обработке 20 % пиперидином в DMF (1 x 5 и 1 x 10 минут), затем последовала промывка с помощью DMF до тех пор, пока нельзя было обнаружить желтый цвет после добавки Dhbt-ОН к слитому DMF.

Процесс связывания бензойной кислоты произведен следующим образом. 3 экв. бензойной кислоты растворяют в DMF наряду с 3 экв. HOBT и 3 экв. DIC, затем добавляют к полимеру. Процесс связывания продолжался в течение ночи. Избыточный связующий реагент удаляли посредством промывки DMF. До начала процесса депротекции группы Boc полимер был обработан DCM. Депротекция группы Boc выполнялась посредством обработки 50 % TFA в DCM (в объемном отношении) (2 x 2 мин, 1 x 30 минут), за которой последовала промывка DCM, затем DMF, после чего следовала обработка 5 % DIEA в DMF (объемном отношении), и на конечной стадии производилась промывка DMF.

Процесс связывания Boc-Gly-ОН произведен следующим образом. 3 экв. Boc-Gly-ОН растворяют в DMF вместе с 3 экв. HOBT и 3 экв. DIC, затем добавляют к полимеру. Процесс связывания продолжался в течение 2 часов. Избыточный связующий реагент удаляли посредством промывки DMF. Связывание повторялось и продолжалось в течение ночи. До процесса отщепления пептида от твердого носителя полимер был промыт сначала DCM, затем эфиром и на конечной стадии высушен под вакуумом.

Процесс отщепления дипептида от полимера типа PAM произведен следующим образом. Пептидный полимер обрабатывали трифторуксусной кислотой (TFA, Riedel de Hæn), по истечении 10 минут объем, соответствующий 10 % общего объема TFA в трифторметансульфоновой кислоте (TFMSA, Aldrich), добавляли при комнатной температуре, после этого реакция продолжалась в течение 2 часов. Прошедшие фильтрацию полимеры промывали TFA. Необработанный материал осаждали в растворе TFA путем добавления диэтилэфира. Необработанный материал собран в виде коричневого масла. Далее эфирный раствор экстрагирован при помощи воды, водная фаза выпарена. Общее количество необработанного материала очищено

использованием метода препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок Vydac C18): Буферный раствор А: 0,1% TFA в воде; Буферный раствор В: 90 % AcCN; 0,1% TFA; 9,9 % вода. Скорость потока: 35 мл/мин. Градиент: 0-47 мин 100 % А до 75 % А (линейный). Чистота по ВЭЖХ: 99 %. Масс-спектрометрия: расчет  $M+H=291,12$ ; результат  $M+H=291,7$ .

### 3. Жидкофазный синтез соединения 2:

К раствору  $\text{NaHCO}_3$  (58,64 г, 0,698 моль) в воде (625 мл) добавлен порционно N-Вос-транс-4-амино-L-прилин метил эфир гидрохлорид (50 г, 0,1745 моль, CNH Technologies, 98 %), затем EtOAc (500 мл). Смесь охлаждают до 0 °C. Раствор бензоил хлорида (20,26 мл, 0,1745 моль) в EtOAc (100 мл) добавлен через 25 минут при температуре 0 °C. Реакционная смесь взбалтывалась при температуре 0 °C в течение 1 часа. Произошло разделение по фазам, и водную фазу экстрагировали 2 x 200 мл EtOAc. Смешанная органическая фракция была промыта 200 мл 1N HCl, 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , 100 мл соляного раствора, высушенного посредством  $\text{MgSO}_4$  и концентрированного с целью получения 60,67 г (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-бензамидопирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде тяжелого масла (выход 99,8 %; 94 % выход в соответствии с остатком EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д; для двух конформеров): 7,78-7,7 (м, 2 H), 7,56-7,4 (м, 3H), 6,25-6,1 (м, 1H), 4,8-4,67 (м, 1H), 4,51-4,41 (м, 0,4 H), 4,34 (dd,  $J=7,7$  Гц, 0,6 H), 3,97-3,84 (м, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (dd,  $J=11,4$  Гц, 0,6 H), 3,39 (dd,  $J=11,4$  Гц, 0,4 H), 2,47-2,21 (м 2H) 1,46 (s, 3,6H), 1,43 (s, 5,4H). Масс-спектрометрия ( $m/z$  (единица соотношения масса-заряд), положительный механизм ионизации электроспреем (ESI), для  $M + \text{Na}$ ): 371.

(2S,4R)-1-трет-Бутил-2-метил-4-бензамидопирролидин-1,2-дикарбоксилат (60,19 г, содержит 5,6 % EtOAc; 0,1631 моль) растворяют в  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл), растворитель выпаривают в вакууме для удаления остатков EtOAc. Оставшееся масло растворено в  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл). Добавлен раствор 2N HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (700 мл) (умеренная экзотермическая реакция; выпадение осадка началось через приблизительно 5 минут). Смесь взбалтывают при температуре окружающего воздуха в течение дополнительных 21 часа. В это время добавлено 200 мл раствора 2N HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$ , смесь взбалтывалась в течение дополнительных 24 часов. Осадочный материал прошел фильтрацию, промывку 500 мл диэтилэфира, высушен в вакууме при температуре окружающего воздуха в течение 24

часов для получения 46,03 г (2S,4R)-метил-4-бензамидопирролидин-2-дикарбоксилат гидрохлорида (выход 99 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м. д.): 7,91-7,84 (м, 2H), 7,6-7,44 (м, 3H), 4,78 (t,  $J=8,5$  Гц, 1 H), 4,69-4,59 (м, 1 H), 3,77 (dd,  $J=12$ , 6,6 Гц, 1 H), 3,52 (dd,  $J=12$ , 5 Гц, 1 H), 2,67-2,5 (м, 2H), Масс-спектрометрия ( $m/z$ , положительный механизм ионизации электроспреем (ESI), для  $M + \text{Na}$ ): 249.

К раствору Вос-Gly-OH (28,13 г, 0,1606 моль) и 1-гидроксibenзотриазола (0,1686 моль, 25,64 г, содержит 11,12 мас. %  $\text{H}_2\text{O}$ ) в ТГФ (1,3 л) добавлен N-(3-диметиламинопропил)-N'-(этилкарбодиимид гидрохлорид (0,1686 моль, 32,328 г) (Колба А). Смесь взбалтывалась при температуре окружающего воздуха в течение дополнительных 4 часов, затем взбалтывание прекратилось, и маслянистый остаток ушел в осадок. В отдельной колбе (Колба В) NaOH (0,1606 моль; 32 мл раствора 5N) добавлен к суспензии (2S,4R)-метил-4-бензамидопирролидин-2-дикарбоксилат гидрохлорида (0,1606 моль, 45,73 г) в ТГФ (0,52 л) через 15 минут. Смесь взбалтывалась при температуре окружающего воздуха в течение 10 минут, за этот период большая часть твердых веществ растворилась. Раствор эфира HOBt, полученный в Колбе А, добавлен в Колбу В при температуре окружающего воздуха по истечении 15 минут, при этом остался маслянистый осадок. Остаточный материал в Колбе А промыт 250 мл ТГФ, раствор ТГФ сцежен из тяжелого масла и добавлен к смеси в Колбе В. Реакционная смесь взбалтывалась при температуре окружающего воздуха в течение 40 минут. Добавлена вода (500 мл), при этом смесь была концентрирована в вакууме с целью удаления ТГФ (оставшийся объем приблизительно 550 мл). Сначала добавлен EtOAc (500 мл), затем соляной раствор (300 мл), произошло разделение фаз, водная фаза экстрагирована 2 x 300 мл EtOAc. Смешанная органическая фракция промыта 2 x 250 мл 1N  $\text{NCl}$ , 2 x 250 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , 150 мл соляного раствора, потом высушена над  $\text{MgSO}_4$  и концентрирована с целью получения 48,31 г (2S,4R)-метил-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил)пирролидин-2-декарбоксилата в виде пенистого твердого вещества (выход 74 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.; для двоих конформеров): 7,81-7,72 (м, 2H), 7,57-7,39 (м, 3H), 6,41 (d,  $J=6$  Гц, 0,2 H), 5,32 (br,s, 1 H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,65 (t,  $J=7$  Гц, 1 H), 4,11-3,86 (м, 2H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,56 (M, 1H), 2,65-2,3 ((м, 2H), 1,43 (s, 9 H). Масс-спектрометрия ( $m/z$ , положительный механизм ионизации электроспреем (ESI), для  $M + \text{Na}$ ): 428.



К раствору (2S,4R)-метил-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил)пирролидин-2-карбоксилата (23,33 г, 0,0575 моль) в метаноле (450 мл) добавлен NOH (0,2875 моль, 144 мл водного раствора 2N) при температуре от -1 до 1 °C через 15 минут. Смесь взбалтывалась при температуре от -5 до -1 °C в течение 2,5 часов. HCl (0,2875 моль, 144 мл водного раствора 2N) добавлен при температуре от -3 до 1 °C через 25 минут. MeOH прошел дистилляцию под вакуумом, затем добавлено 500 мл EtOAc. Водную фазу насыщают NaCl, при этом происходит разделение фаз. Водная фаза экстрагирована 2 x 250 мл EtOAc, смешанный раствор EtOAc высушен над MgSO<sub>4</sub> и концентрирован для получения 22,54 г (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбонил-амино)ацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в виде белого пенистого твердого вещества (содержит 6,6 мас. % EtOAc; выход 94 % в соответствии с остатком EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ, м. д.): 7,87-7,79 (м, 2H), 7,58-7,42 (м, 3H), 4,81-4,7 (м, 1H), 4,69-4,56 (м, 1H), 4,05-3,72 (м, 3H), 3,67-3,49 (м, 1H), 2,64-2,28 (м, 2H), 1,43 ((s, 9H). Масс-спектрометрия (m/z, положительный механизм ионизации электроспреем (ESI), для M + H: 392; для M + Na: 414.

(2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбонил-амино)ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота (21,97 г; содержит 6,6 мас. % EtOAc; 0,0524 моль в соответствии с остатком EtOAc) растворена в диоксане (100 мл). Раствор выпарен в вакууме с целью удаления оставшегося EtOAc. Остаток растворен в безводном диоксане (200 мл), и HCl (100 мл свежеприготовленного раствора в диоксане приблизительно 3,6 N) добавлен при температуре от 10-12 °C. Раствор остыл до температуры окружающего воздуха (выпадение осадка началось после приблизительно 2 минут). Реакционная смесь взбалтывалась при температуре окружающего воздуха в течение 21 часа, за этот период добавлено 30 мл раствора HCl с приблизительно 3,6 N, после этого смесь опять взбалтывалась в течение 5,5 часа. Упавшие в осадок твердые вещества прошли фильтрацию при использовании N<sub>2</sub> под давлением, промыты 4 x 25 мл диоксана и высушены в вакууме при комнатной температуре в течение 24 часов для получения 18,7 г необработанного продукта в виде белого твердого вещества. Необработанный продукт был растворен в i-PrOH (104 мл), и 210 мл диэтилэфира добавлено через 1 час (осадок образовался немедленно после добавления обоих компонентов). Смесь взбалтывалась в течение 1 часа, прошла фильтрацию при использовании N<sub>2</sub> под давлением, промыта 2 x 50 мл раствора 3:1 Et<sub>2</sub>O-i-PrOH и высушена в вакууме при комнатной температуре в течение 24 часов и при температуре 40 °C в течение 48 часов для получения 15,7 г

(2S,4R)-4-бензамидопирролидин-2-гидрохлорид карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.; для двоих конформеров): 8,77-7,79 41 (d,  $J=7$  Гц, 0,8 H), 8,71 41 (d,  $J=7$  Гц, 0,2 H), 8,68-7,95 (br, 2H), 7,92-7,83 (м, 2H), 7,59-7,43 (м, 3 H), 4,81-4,79 (м, 0,2 H), 4,68-4,54 (м, 5, 0,8 H), 4,54-4,44 (м, 1 H), 4,0-3,47 (м, 4 H), 2,47-2,12 (м, 2H). Расчет HRMS для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $M + H$ ): 292,1297, обнаружено 292,1294.

#### 4. Синтез соединений 64-68 и 70-78

(2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино) ацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота (0,05 г; 0,1 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол моногидрат (Aldrich, 0,021 г, 0,15 ммоль, 1,2 эквивалента) и 1-(3,3-диметиаминопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (Aldrich, 0,029 г, 0,15 ммоль, 1,2 эквивалента) растворены в ацетонитриле (15 мл) в азотной среде посредством охлаждения льдом. Температура постепенно поднималась до комнатной в течение 2-часового периода, затем смесь взбалтывалась при комнатной температуре на протяжении всей ночи. Реакционный раствор снова был охлажден до 0 °C, добавлено 25-30 % водного раствора соответствующего амина (приготовлен из чистого реагента, полученного от Aldrich) (0,1 мл), потом продолжалось взбалтывание в сочетании с охлаждением в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Ацетонитрил (5 мл) добавлен в реакционную смесь, затем в вакууме удалены летучие вещества. Полутвердый осадок очищен силикагелевой хроматографией (EMD, 0,040-0,063 мм) (растворитель на стадии доводки: 3-5% градиентный метанол-дихлорометан) с целью получения соответствующих амидов с выходом 80-87 %.

Продукт из предыдущего этапа растворен в сухом дихлорометане (10 мл) в присутствии азотной среды, и добавлен эфирный раствор 1 М серной кислоты (Aldrich) (1 мл), при этом температура поддерживалась на уровне ниже 30 °C. Реакционная смесь взбалтывалась на протяжении всей ночи в присутствии азотной среды. Осадок был отфильтрован, промыт дихлорометаном (2 мл) и диэтил эфиром (2 мл) и высушен в вакууме с целью получения соли гидрохлорида соответствующих соединений 64-68 и 70-78 с выходом 75-84 % и чистотой, по крайней мере, 98 %.

**5. Синтез соединения 80:** (2S,4R)-1-(2-ацетидацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновой кислоты

К раствору (2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоты (0,05 г; 0,17 ммоль) и триэтиламина (Aldrich) (0,19 мл, 1,37 ммоль, 8 эквивалентов) в ацетоне (3 мл) медленно добавлен уксусный ангидрид (0,13 мл, 1,37 ммоль, 8 эквивалентов), при этом проводилось взбалтывание при комнатной температуре в присутствии азотной среды. Смесь взбалтывалась в течение 3 часов, при этом осуществлялся контроль посредством ЖХМС. По завершении процесса летучие вещества были удалены в вакууме, и осадок очищен препаративной ВЭЖХ ( колонка: Xterra MSC 18 50 x 250 мм, 10 атомная масса) при использовании метанол/водного градиента от 40/60 до 90/10 (0,1 % муравьиная кислота в метаноле и 0,1 % муравьиная кислота в воде) с целью получения 0,020 г (выход 35 %) необходимого продукта в виде белого твердого вещества с ограниченным показателем растворимости в органических растворителях.

**6. Синтез соединения 81: (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-(метиламино)ацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты**

К раствору (2S,4R)-метил-4-бензамидопирролидин-2-карбоксилата (промежуточная смесь при синтезе соединения 2) (0,05 г, 0,20 ммоль), 1-(3,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорида (Aldrich) (0,043 г, 0,22 ммоль, 1,1 эквивалента), 1-гидроксibenзотриазол моногидрата (Aldrich) (0,030 г, 0,22 ммоль, 1,1 эквивалента), и 2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)уксусной кислоты (Aldrich) (0,038 г, 0,20 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавлен N-метилморфолин (0,05 мл) в присутствии азотной среды при температуре 0 °C. Реакционная смесь остыла до комнатной температуры в течение 2-часового периода и взбалтывалась на протяжении всей ночи при температуре окружающей среды. Летучие вещества были удалены в вакууме, и осадок очищен силикагельной хроматографией (EMD, 0,040-0,063 мм) (растворитель на стадии доводки: 3-5 % градиентный метанол-дихлорометан) с целью получения 0,064 г (выход 75 %) связующего продукта (2S,4R)-метил-4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино) ацетил)пирролидин-2-карбоксилата.

К раствору вышеназванного амида (0,064 г, 0,15 ммоль) в метаноле (5 мл) добавлен водный раствор 2N гидроксида натрия (0,38 мл, 0,75 ммоль, 5 эквивалентов) при температуре 0 °C в присутствии азотной среды в течение 5 минут. При этом контроль

за ходом реакции осуществлялся с помощью ЖХМС, которая завершилась по истечению 2 часов. 2N водная серная кислота (Aldrich) (0,38 г, 0,75 ммоль, 5 эквивалентов) добавлена при температуре 0 °C в течение 5 минут. Метанол прошел дистилляцию в вакууме. Добавлены этилацетат (10 мл) и вода (1 мл). Водная фаза была насыщена хлоридом натрия, и произошел раздел на фазы. Водная фаза экстрагирована при помощи этилацетата (2 x 10 мл). Смешанные органические фракции высушены посредством сульфата магния и концентрированы с целью получения белого пенистого продукта (2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-трет-бутоксикарбонил(метил)амино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты, которая использовалась в следующем этапе без предварительного очищения.

Кислота, полученная в предыдущем этапе, растворена в сухом дихлорметане (10мл) в присутствии азотной среды, добавлен эфирный раствор 1 М соляной кислоты (Aldrich) (1мл), при этом температура поддерживалась на уровне ниже 30°C. Реакционная смесь взбалтывалась на протяжении всей ночи в присутствии азотной среды. Образовавшийся осадок был отфильтрован, промыт дихлорометаном (2 мл) и диэтилэфиром (2 мл) и высушен в высоком вакууме. Далее продукт прошел очистку посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Xterra MSC 18 19 x 150 мм) при использовании метанол/водного градиента (0,1 % муравьиная кислота в метаноле и 0,1% муравьиная кислота в воде) с целью получения 0,026 г (выход 38 % по истечению 3 этапов) необходимого продукта.

**7. Синтез соединения 82:** (2S,4R)-4-бензамидо-1(2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил) пирролидин-2-карбоновой кислоты

К раствору (2S,4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 2, 0,05 г, 0,17 ммоль) и триэтиламина (Aldrich) (0,048 мл, 0,34 ммоль, 2 эквивалента) в ацетоне (3 мл) медленно добавлен трифторуксусный ангидрид (0,024 мл, 0,17 ммоль), при этом проводилось взбалтывание при комнатной температуре в присутствии азотной среды. Смесь взбалтывалась в течение 1,5 часа, при этом контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ЖХМС. По завершении процесса летучие вещества были удалены в вакууме, и осадок очищен препаративной ВЭЖХ ( колонка: Xterra MSC 18 50 x 250 мм, 10 атомная масса) при использовании метанол/водного градиента от 5 % до 90 % (0,1 % муравьиная кислота в метаноле и 0,1 %

муравьиная кислота в воде) с целью получения 0,012 г (выход 18 %) необходимого продукта.

5                    **8.                    Синтез                    соединения                    84:**                    (2S,4R)-4-бензамидо-1(2-(диметиламидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты

10                    К                    раствору                    (2S4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 2, 0,05 г, 0,17 ммоль) в метаноле (3 мл) добавлен водный формальдегид 37 % (Aldrich) (0,1 мл) при комнатной температуре. Полученная  
15                    смесь взбалтывалась при этой температуре в течение 3 часов, затем охлаждена до 0°C, затем добавлен цианоборогидрид натрия (Aldrich) (0,043 г, 0,69 ммоль, 4 эквивалента) порционно на протяжении 5 минут. После взбалтывания в течение 1 часа при комнатной температуре растворитель удален в вакууме, затем твердый остаток прошел очистку  
20                    посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Xterra MSC 18, 5 атомная масса, 19 x 150 мм) при использовании метанол/водного градиента от 5 % до 90 % (0,1 % муравьиная кислота в метаноле и 0,1 % муравьиная  
25                    кислота в воде) с целью получения 0,017 г (результат 31 %) необходимого продукта.

**9.                    Синтез                    соединения                    85:**                    (2S,4R)-4-бензамидо-1(2-(формамидоацетил)пирролидин-2-карбоновой кислоты

                     Уксусный ангидрид (Acros) (0,32 мл, 3,4 ммоль, 10 эквивалентов) добавлен  
35                    капельным образом в раствор (2S4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоты (соединение 2, 0,1 г, 0,34 ммоль, 1 эквивалент) в муравьиной кислоте (J.T.Baker) (1 мл) при температуре 0 °C. Когда добавление веществ было завершено, реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, и взбалтывают  
40                    на протяжении дополнительных 24 часов. Контроль за реакционной смесью проводился посредством ТСХ и ЖХМС. Добавлено дополнительное количество уксусного ангидрида (0,32 мл, 3,4 ммоль, 10 эквивалентов), при этом реакционная смесь взбалтывалась на  
45                    протяжении дополнительных 24 часов при комнатной температуре. Добавлена ледяная вода (1 мл), после этого летучие вещества были удалены в вакууме с целью получения необработанного продукта, который позже прошел очистку посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Waters Atlantis 19 x 150 мм)  
50

при использовании муравьиной кислоты 0,1 % в H<sub>2</sub>O/MeOH 20-40 % MeOH в течение 15 минут с целью получения необходимого продукта в количестве 0,031 г (29 %).

Описанные выше основные процедуры использованы для синтеза типичных химических соединений, приведенных в Таблице 1.

**Таблица 1**

Соединение	Название соединения	Фактический результат МН+	Теоретический результат МН+	Чистота по ВЭЖХ	Выход %
1	(2S4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-нитро-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота	336,17	336,11	89	18
3	(2S4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метил-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота	305,2	305,14	87	28
4	(2S4R)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота	321,18	321,13	95	37
6	(2S4R)-1-(2-Амино-4-карбокси-бутирил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота	363,16	363,14	97	18
11	(2S4S)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновая кислота	321,05	321,13	99	35
12	(2S4S)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-	305,27	305,14	99	37

	метел-бензоиламино- пирролидин-2-карбоновая кислота				
13	(2S4S)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4- нитро-бензоиламино)- пирролидин-2-карбоновая кислота	336,18	336,11	99	40
14	(2S4S)-1-(2-Амино-ацетил)-4-(4- бензоиламино)-пирролидин-2- карбоновая кислота	291,29	291,12	99	15
24	3-(2-Амино-ацетиламино)-5-(4- метил-бензоиламино)-бензойная кислота	327,22	327,12	99	25
26	3-(2-Амино-ацетиламино)-5- бензоиламино-бензойная кислота	313,13	313,11	99	10
28	(2S4R){[4-(4-Нитро- бензоиламино)-пирролидин-2- карбонил]-амино}-уксусная кислота	336,19	336,11	97	39
29	(2S4R){[4-(4-Метокси- бензоиламино)-пирролидин-2- карбонил]-амино}-уксусная кислота	321,29	321,13	97	30
30	(2S4R)2-{[4-(4-Метил- бензоиламино)-пирролидин-2- карбонил]-амино}-уксусная кислота	305,28	305,14	98	28
35	(2S4S){[4-(бензоиламино)- пирролидин-2-карбонил]- амино}-уксусная кислота	291,29	291,12	95	24
36	(2S4S){[4-(4-Метокси- бензоиламино)-пирролидин-2-	321,35	321,13	97	33

	карбонил]-амино}-уксусная кислота				
37	(2S4S){[4-(4-Нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота	336,09	336,11	92	37
38	(2S4S){[4-(4-Метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота	305,29	305,14	95	41
39	[2-Амино-3-(4-бензоиламино-фенил)-ацетиламино]-уксусная кислота	341,22	341,14	98	20
40	{2-Амино-3-[4-(4-метокси-бензоиламино)-фенил]-ацетиламино}-уксусная кислота	371,28	371,15	93	56
41	{2-Амино-3-[4-(4-Нитро-бензоиламино)-фенил]-ацетиламино}-уксусная кислота	386,28	386,12	93	45
42	{2-Амино-3-[4-(4-метил-бензоиламино)-фенил]-ацетиламино}-уксусная кислота	355,25	355,15	77	40
43	[(1-Бензоил-имидазолидин-2-карбонил)-амино]-уксусная кислота	277,17	277,11	90	22
44	{[1-(4-нитро-бензоил)-имидазолидин-2-карбонил]-амино}-уксусная кислота	322,15	322,09	95	24
48	(3-Амино-5-бензоиламино-бензоиламино)-уксусная кислота	313,33	313,11	98	22
49	(3-Амино-5-(4-метокси-бензоиламино)-бензоиламино)-	343,29	343,12	89	45



	уксусная кислота				
50	(3-Амино-5-(4-метил-бензоиламино)-бензоиламино)-уксусная кислота	327,21	327,12	96	40
51	(3,5-ди-Амино-бензоиламино)-уксусная кислота	209,11	209,08	98	51
52	(2S,4R)-4-Бензоиламино-1-(2-гидрокси-ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота	292,15	292,29	93	25
54	3-Бензоиламино-5-(2-гидрокси-ацетиламино)-бензойная кислота	314,10	314,09	96	12
56	1-Бензоил-3-(2-гидрокси-ацетил)-имидазолидин-2-амид карбоновой кислоты	278,12	278,09	95	17
64	(2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоксамид	291	291,1	98	77
65	(2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-метилпирролидин-2-карбоксамид	305	305,1	>99	82
66	(2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-этилпирролидин-2-карбоксамид	317,1	318,1	>99	76
67	(2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изопропилпирролидин-2-карбоксамид	333,2	333,2	>99	81
68	(2S,4R)-1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопропилпирролидин-2-карбоксамид	331,3	331,3	99	84
69	(2S,4R)-4-бензамидо-1-(2-трет-	391	391,2	>99	80

	бутоксикарбониламино)- ацетил)пирролидин-2- карбоксамид				
70	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N-(пентан-3- ил)пирролидин-2-карбоксамид	361,1	361,2	>99	81
71	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N- циклопентилпирролидин-2- карбоксамид	359	359,2	99	81
72	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N- изобутилпирролидин-2- карбоксамид	347	347,2	99	79
73	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N- циклобутилпирролидин-2- карбоксамид	345	345,2	>99	78
74	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N-трет- бутилпирролидин-2- карбоксамид	346,9	347,2	>99	83
75	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N-(тетрагидро-2H- пиран-4-ил)пирролидин-2- карбоксамид	374,9	375,2	>99	75
76	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N-(R)-3-метилбутан- 2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	361	361,2	99	80
77	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4- бензамидо-N-(R)-3,3- диметилбутан-2-ил)пирролидин- 2-карбоксамид	374,9	375,2	99	83

50

78	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-фенилпирролидин-2-карбоксамид	367,2	366,9	99	82
79	(2S,4R)1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(R)-3-тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	360,3	360,2	>99	13
80	(2S,4R)-1-(2-ацетамидоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновая кислота	334,1	334,1	>99	35
81	(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-метиамино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота	306,2	306,1	>99	38
82	(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота	388	388,1	>99	18
83	(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-трет-бутоксикарбониламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота	392,3	392,2	>99	30
84	(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-(диметиламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновая кислота	320	320,1	>99	31
85	(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-формаамидаацетил)пирролидин-2-карбоновая кислота	320,1	320,1	>99	29

#### Г. Данные по биологическому анализу

##### 1. Воздействие соединений на вызванную кальцием аритмию

Антиаритмическая активность соединений согласно настоящему изобретению проверена на модели вызванной кальцием аритмии согласно модели Линча и других, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1981 год ), 3: 49-60. Самец мыши CD-1 получил анестезию, состоящую из Кетамина (75 мг/кг) и медитомидина (1 мг/кг) IP. Катетер i.v. был введен в хвостовую вену. При этом постоянно фиксировался сигнал ЭКГ II при размещении электродов электрокардиограммы из нержавеющей стали на правой и левой передних конечностях. Заземляющий электрод устанавливался на правую заднюю конечность. Сигнал усиливался и фильтровался при использовании физиографических компонентов Гулда и программного обеспечения для сбора данных. После 90-секундного периода балансировки соединение вводилось в хвостовую вену (свыше 30 секунд). Мыши, которым предварительно вводили носитель (0,9 % соляной раствор), использовались в качестве контрольных животных. Объем инъекции составлял 100 мкл/30 г мыши во всех экспериментах. Вливание  $\text{CaCl}_2$  (30 мг/мл, 0,1 мл/мин/30 г мыши, 100 мг/кг/мин) начиналось по истечению 3 минут после внутривенного введения лекарства или носителя. Время до начала блокады сердечной проводимости определялась как время от начала вливания  $\text{CaCl}_2$  до первого проявления аритмии. Первая блокада проводимости определялась как первый интервал RP, который больше или равен 3 интервалам RP с начала периода предварительного лечения. Первое проявление аритмии являлось либо предсердно-желудочковой блокадой второй степени (прерывистое нарушение предсердно-желудочковой проводимости, характеризуемое Р-образной волной без наличия сопутствующего комплекса QRS), либо синоатриальной блокадой второй степени (продолжительный интервал RP и комплекс QRS без последующей Р-образной волны). Те мыши, которые прошли предварительную обработку носителем (соляной раствор 0,9%) тестировались на протяжении всех дней в качестве мерила контрольного уровня животных, не подвергшихся лечению. Во всех экспериментах объем инъекций составлял 100 мкл. Время до начала проявления аритмии определялось как время от начала вливания  $\text{CaCl}_2$  до первого проявления блокады проводимости, определяемого как прерывистый отказ синоатриальной или предсердно-желудочковой проводимости, характерной особенностью которого является задержка Р-образной волновой активации (синоатриальная блокада) или наличием Р-образной волны без сопутствующего комплекса QRS (предсердно-желудочковая блокада). Ниже, в Таблице 2, указано время до начала проявления синоатриальной блокады.

Таблица 2

Соединение	Время до начала проявления синоатриальной блокады (с)
Соляной раствор (контрольный)	62-78
2	134,7
6	117,9
26	122,8
52	135,6
54	121,7
56	128,1
64	111,7
65	115,2
66	122,7
67	134,4
68	143,8
80	111,5
81	123,2
82	113,8
83	110,9
84	108,8

Из данных, приведенных в Таблице 2, следует, что процесс предварительного лечения мыши рядом соединений согласно настоящему изобретению привел к увеличению во времени до проявления синоатриальной блокады в организме мыши после введения  $\text{CaCl}_2$ . Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению обладают антиаритмическими свойствами.

## 2. Воздействие соединений на замедление внутрипредсердной проводимости, вызванное метаболическим стрессом

Способность поддерживать осуществление проводимости при метаболическом стрессе проверена на *in vitro* модели, как описано Хоганом и другими (*J. Cardiovasc.*

*Electrophysiol.*, 2005: 16:537-545). Крысы (300-400 г) умерщвлены ударом, нанесенным в области шеи. Сердце быстро было изъято и перенесено в небольшую емкость, в которой содержался оксигенированный модифицированный буферный раствор Тиродес при 37 °C ( mM): NaCl 136, KCl 4, MgCl<sub>2</sub> 0,8, CaCl<sub>2</sub> 1,8, HEPES 5, MES 5, глюкоза 6, pH 7,3. Левая полость аккуратно была разрезана, при этом проба ткани размером приблизительно 2 x 6 мм взята из левого ушка предсердия и была помещена в камеру из ткани (объем 5 мл), (Steiert Organ Bath, Hugo Sachs Electronic., Germany). В ходе исследования камера подвергалась перфузии оксигенированным буферным раствором Тиродес при 37 °C с расходом 10 мл/мин.

Биполярный стимулирующий электрод (нержавеющая сталь, покрытая тефлоном, диаметр 75 мкм) помещен с одного конца ткани. Стимуляция осуществлялась при показателе 1 Гц при использовании прямоугольных импульсов двойной пороговой величины (длительность стимулирующего воздействия 0,2 мс), которые подавались стимулятором (Hugo Sachs, тип 215) через изоляционное устройство (Universal Isolated Stimulator Unit, тип 263, Hugo Sachs, Germany).

Два отдельных микроэлектрода из чистого иридия (World Precision Instruments, волновое сопротивление рабочей части 3,5-4,0 МОм) были помещены вдоль горизонтальной оси подготовленного объекта для фиксации сигналов предсердий сердечно-сосудистой системы. Расстояние от стимулирующего электрода до первого и второго микроэлектродов составляло 1,5-2,0 мм и 3,0-4,0 мм соответственно. Каждый микроэлектрод был подключен к первоначальному предварительному усилителю (10 x усиление сигналов). Предварительные усилители были подсоединены к модулю усилителя с биоэлектрическим потенциалом, который подключен к системе сбора данных через систему Hugo Sachs PLUGSYS. Сигналы фильтровались при показателе 1 кГц и измерялись при показателе 10 кГц.

После 30-минутного периода балансировки начинали кардиостимуляцию при показателе 1 кГц. В течение первых 20 минут периода записи (основной период) камера подвергалась перфузии оксигенированным буферным раствором Тиродес при 37 °C при показателе pH 7,3. Затем тестовый образец (соединение 2) или контрольный раствор были добавлены в перфузионный буферный раствор продолжительностью еще на 20 минут (период предварительного лечения). После 20-минутного периода

предварительного лечения перфузию меняют на неоксигенированный, не содержащий глюкозу буферный раствор Тиродес при 37 °С при показателе рН 7,3, (с или без рассматриваемых здесь соединений) на 40 минут (период метаболического стресса). Результаты данных экспериментов представлены в графическом виде на Фигуре 1.

На Фиг. 1, в тех препаратах, в которых содержался контрольный раствор, скорость проведения снизилась на 22 %. В отличие от этого, в тех препаратах, в которые было добавлено соединение 2, внутрисердечное проведение не изменилось по сравнению с базовым уровнем.

Из данных, представленных на Фигуре 1, следует, что предварительная обработка изолированного полоскового внутрисердечного участка крысы соединением согласно настоящему изобретению в значительной мере предотвратила замедление сердечной проводимости, вызванного образованием метаболического стресса. Такие заболевания сердца, как фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, вентрикулярная тахикардия, вентрикулярная фибрилляция, характеризуются наличием нетипичного замедления сердечной проводимости. Следовательно, несмотря на воздействие на сердечную проводимость, соединения согласно настоящему изобретению могут иметь антиаритмическое влияние.

### 3. Анализ стабильности в плазме

Для получения результатов по стабильности в плазме соединения согласно настоящему изобретению прошли инкубацию в плазме самца крысы (1:1 плазма: рН буферного раствора 7,4) при концентрации 1 мкМ и температуре 37 °С. После 3 часов реакция была прекращена посредством холодного ацетонитрила. Раствор был центрифугирован, при этом надосадочная жидкость была проанализирована при помощи масс-спектрометрии при использовании следующих условий ВЭЖХ: колонка C18 Thermo Hypersil-Keystone Aquasil (50 мм x 2,1 мм, 5 мкм) при температуре окружающей среды; Растворитель А: 0,1% муравьиная кислота в воде; Растворитель В: 0,1 % муравьиная кислота в ацетонитриле; растворяющий градиент: 100 % А до 50 % А в течение 2,5 мин, до 10 % А в течение 1,5 мин и до 100 % А и перекалибровка в течение 1,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин. Процентное соотношение оставшегося соединения рассчитано путем деления показателя участка сигнала ЖХ-МС в отношении образца,

прошедшего 3-часовую инкубацию, на показатель участка в момент времени = 0. Результаты данных экспериментов приведены в Таблице 3.

**Таблица 3**

Соединение	Остаток, %
2	93
64	27
65	87
66	100
67	100
68	96
69	92
70	93
71	90
72	88
73	95
80	100
81	100
82	34
83	100
84	100
85	107

#### 4. Анализ метаболической стабильности

Для получения результатов по стабильности в отношении первого проходного метаболизма (Фаза 1) соединения согласно настоящему изобретению прошли инкубацию в микросомах печени самца крысы при концентрации 1 мкМ, концентрации белка 0,5 мг/мл при температуре 37 °С. По истечении 15 минут реакция была прекращена посредством холодного ацетонитрила. Раствор был центрифугирован, при этом надосадочная жидкость была проанализирована с помощью ЖХ-МС с использованием условий ВЭЖХ, которые указаны выше в разделе 3. Процентное соотношение оставшегося соединения рассчитано путем деления показателя участка сигнала ЖХ-МС в отношении образца, прошедшего 15-минутную инкубацию, на показатель участка в



момент времени = 0, при этом время полураспада соединения получено при использовании реакционной кинетики первого порядка. Основываясь на результатах данного анализа, у соединений 2, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 80, 81, 82, 83 и 84 время полураспада составляет более 30 минут в микросомах печени самца крысы.

## 5. Размер области развития инфаркта у собак и реперфузионная аритмическая модель

Соединение 2 было протестировано на собаках, которые подверглись 60-минутной закупорке коронарной артерии и 4-часовой реперфузии, как указано в трудах Hennan et al. (*J. Exp. Pharmacol. Ther.*, 317, 236-43 (2006)). Соединение 2 было введено внутривенно за 10 минут до реперфузии при помощи болюсной инъекции + внутривенного вливания следующими дозами: 0,25 мкг/кг болюс + вливание 0,19 мкг/кг/ч (число =6); болюс 2,5 мкг/кг + вливание 1,9 мкг/кг/ч (число =7); 25 мкг/кг болюс + вливание 19 мкг/кг/ч (число =6); 75 мкг/кг болюс + вливание 57 мкг/кг/ч (число =5); контрольный раствор носителя (число =7). Преждевременные вентрикулярные комплексы (ПВК) были определены в ходе реперфузии. Четыре или более последующих вентрикулярных комплекса были определены как вентрикулярная тахикардия (ВТ). Проявления ВТ были значительно снижены двумя максимальными дозами соединения 2 ( $1,7 \pm 0,8$ ;  $2,2 \pm 1,4$  случаев;  $p < 0,05$ ) при сравнении с контрольным раствором ( $23,0 \pm 6,1$ ). Общая частота проявления вентрикулярных комплексов значительно сократилась от  $11,1 \pm 1,6$  % у контрольных животных до  $2,0 \pm 0,7$  % и  $1,8 \pm 0,8$  % после введения двух максимальных доз соединения 2. Область развития инфаркта, выраженная в виде процентного соотношения к левому желудочку сердца, основательно сократилась от  $19,0 \pm 3,5$  в контрольных объектах до  $7,9 \pm 1,5$  и  $7,1 \pm 0,8$  % ( $p < 0,05$ ) после введения двух максимальных доз соединения 2. Данные результаты говорят о том, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными антиаритмическими соединениями, обладающими кардиозащитным действием.

## 6. In vitro набухание клеток и модель поглощения красителя

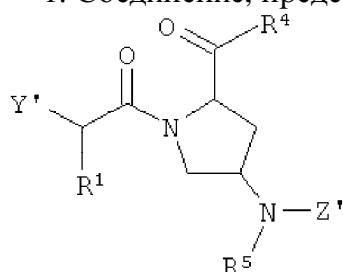
Пептиды, которые способны продемонстрировать цитопротекцию, могут быть идентифицированы в in vitro модели набухания клеток, вызванного ишемией и поглощения красящего вещества. В ходе данного эксперимента изучалось воздействие соединения 2 на поглощение красящего вещества кальцеина, вызванного замедлением метаболических процессов в выращенных клетках глиомы C6, сверхэкспрессирующих

коннексин 43. Клетки выращивались в контрольных условиях и в ходе развития симулированной ишемии (СИ) в течение 40 минут в присутствии кальцеина (200 мкм). После инкубации клетки были подвержены обследованию под эпифлюоресцентным микроскопом с целью определения поглощения кальцеина. Инкубация клеток С6 в среде СИ увеличила показатель поглощения красящего вещества в пять раз по сравнению с контрольными значениями. Скорость поглощения была замедлена при введении доз соединения 2, при этом минимальный уровень поглощения достигнут при введении 100 мкм соединения 2 (32 % относительного показателя снижения индуцибельной реакции СИ;  $p < 0,05$  по отношению к носителю.) У контрольных клеток наблюдался процесс набухания в течение 40-минутного стрессового периода, в то время как у клеток, обработанных соединением 2, таких симптомов не было.

Для специалистов в данной области очевидно, что возможны вариации, изменения и другие варианты реализации описанных в данном документе положений, не выходя за пределы данного изобретения. Соответственно, объем настоящего изобретения определяется не вышеприведенным иллюстративным описанием, а следующей формулой, при этом все изменения, которые не выступают за рамки эквивалентного значения и объема формулы, считаются таковыми, которые уже включены в данный документ.

#### Формула изобретения

##### 1. Соединение, представленное Формулой III:



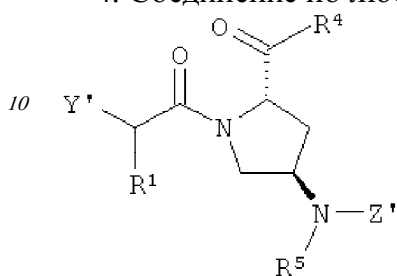
или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 $R^1$  представляет собой H;  
 $Y'$  представляет собой  $NR^2R^3$ ;  
 $R^2$  представляет собой H;  
 $R^3$  выбран из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C(O)R^6$  и  $C(O)OR^6$ ;  
 $R^4$  представляет собой OH или  $NH_2$ ;  
 $R^5$  независимо выбран из H и  $C_{1-10}$ алкила, возможно замещенного галогеном, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, и  $R^6$  независимо выбран из H и  $C_{1-10}$ алкила, возможно замещенного галогеном; и  
 $Z'$  представляет собой бензоил, который возможно содержит в качестве заместителей 1-5 групп Q, при этом каждая группа Q независимо выбрана из F, Cl,

Br, I, C<sub>1-10</sub>алкила, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, O-C<sub>1-10</sub>алкила, OH, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-10</sub>алкил), N(C<sub>1-10</sub>алкил)<sub>2</sub> и NHC(O)C<sub>1-10</sub>алкила.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой H.

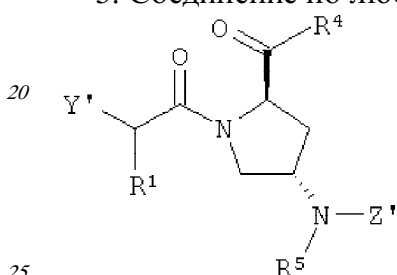
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой C(O)R<sup>6</sup>, и R<sup>6</sup> представляет собой H или C<sub>1-10</sub>алкил, возможно замещенный галогеном.

4. Соединение по любому из пп.1-3 следующей структуры:



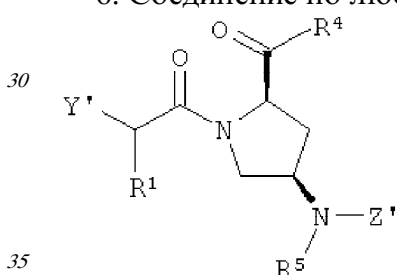
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-3 следующей структуры:



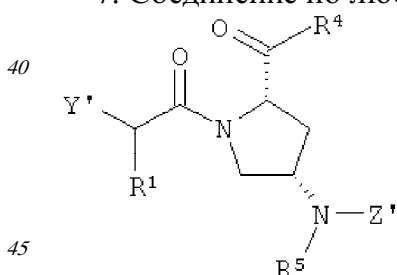
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-3 следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-3 следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, представляющее собой:

1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую

кислоту;

или 1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-гидрокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1 или 8, представляющее собой:

(2S,4R) 1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-нитро-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S,4R) 1-(2-Амино-ацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S,4R) 1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метил-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S,4R) 1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-метокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту; или

(2S,4R) 1-(2-Амино-ацетил)-4-(4-гидрокси-бензоиламино)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.1, выбранное из:

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-метилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-этилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изопропилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопропилпирролидин-2-карбоксамида;

4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-ацетил)пирролидин-2-

карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пентан-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопентилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изобутилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклобутилпирролидин-2-карбоксамида;

1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-трет-бутилпирролидин-2-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Соединение по пп.1 или 10, выбранное из:

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-метилпирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-этилпирролидина-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изопропилпирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопропилпирролидин-2-

карбоксамида;

(2S,4R) 4-бензамидо-1-(2-трет-бутоксикарбониламино)ацетил)пирролидин-2-

карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-(пентан-3-ил)пирролидин-2-

карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклопентилпирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-изобутилпирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-циклобутилпирролидин-2-карбоксамида;

(2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензамидо-N-трет-бутилпирролидин-2-карбоксамида;

и его фармацевтически приемлемой соли.

12. Соединение по п.1, представляющее собой:

1-(2-ацетамидоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновую кислоту;

4-бензамидо-1-(2-метиламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

4-бензамидо-1-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил)пирролидин-2-карбоновую кислоту;

4-бензамидо-1-(2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту; и

4-бензамидо-1-(2-формамидоацетил)пирролидин-2-карбоновую кислоту; или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1 или 12, представляющее собой:

(2S,4R) 1-(2-ацетамидоацетил)-4-бензамидопирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S,4R) 4-бензамидо-1-(2-метиламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S, 4R) 4-бензамидо-1-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту;

(2S,4R)4-бензамидо-1-(2-трет-бутоксикарбониламино)ацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту; или

(2S,4R) 4-бензамидо-1-(2-формамидоацетил)-пирролидин-2-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п.1, представляющее собой 1-(2-аминоацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновой кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по п.14, представляющее собой (2S,4R) 1-(2-аминоацетил)-4-бензоиламино-пирролидин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция, проявляющая антиаритмическую активность, содержащая соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

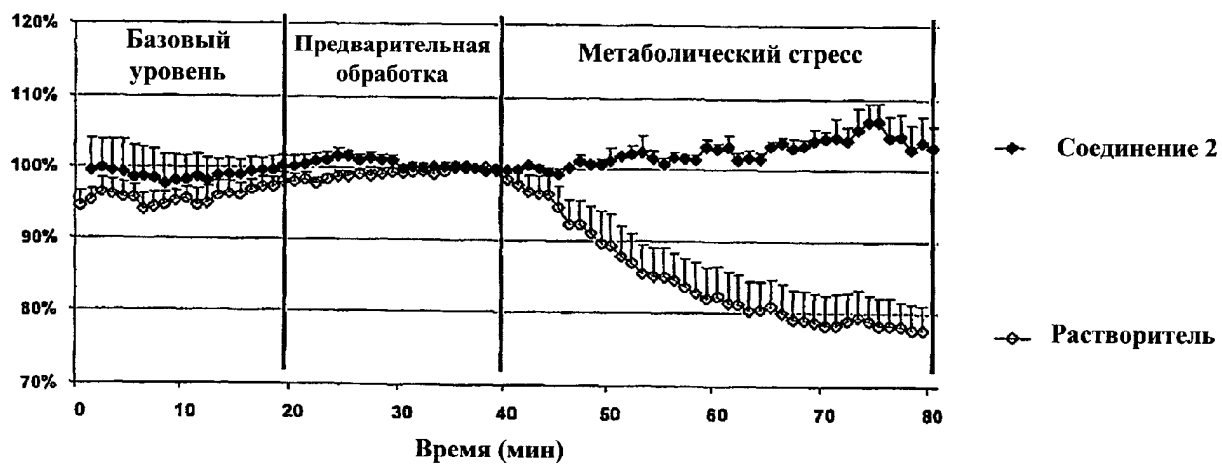
17. Способ лечения или профилактики патологического состояния, включающий введение субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп.1-16, при этом патологическим состоянием является сердечно-сосудистое заболевание.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание выбирают из фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, вентрикулярной тахикардии и вентрикулярной фибрилляции.

19. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения патологического состояния, при этом патологическим состоянием является сердечно-сосудистое заболевание.

20. Применение по п.19, отличающееся тем, что сердечно-сосудистое заболевание выбирают из фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, вентрикулярной тахикардии и вентрикулярной фибрилляции.

Скорость проведения электрических импульсов в предсердиях  
(относительно  $t = 40$  минут)



Фиг. 1