



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005140657/04, 27.05.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.05.2004

(30) Конвенционный приоритет:
27.05.2003 US 60/473,622

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006

(45) Опубликовано: 10.11.2009 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0509769 A, 21.10.1992. EP 0826671 A,
04.03.1998. JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, WARNER P ET AL: "NON-
PEPTIDIC INHIBITORS OF HUMAN
LEUKOCYTE ELASTASE. 1. THE DESIGN
AND SYNTHESIS OF PYRIDONE-
CONTAINING INHIBITORS", vol.37, no.19.
1994, p.3090-3099. WO 01/42216 A, 14.06.2001.
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, SEMPLE G ET AL: (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 27.12.2005

(86) Заявка РСТ:
US 2004/016706 (27.05.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/106304 (09.12.2004)

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

(72) Автор(ы):

БРЕНЧЛИ Гай (GB),
ШАРРЬЕР Жан-Дамьен (GB),
ДАРРАНТ Стивен (GB),
НЕГТЕЛ Рональд (GB),
МОРТИМОР Майкл (GB),
СТАДЛИ Джон Р. (GB)

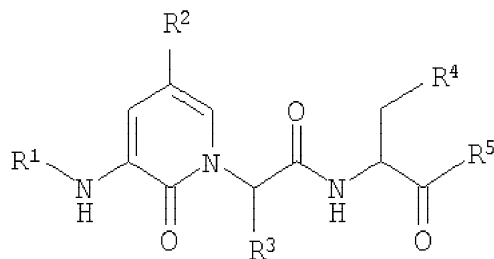
(73) Патентообладатель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) ИНГИБИТОРЫ КАСПАЗ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
соединению формулы I:



в которой: R^1 представляет $R^6C(O)-$, $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, R^6- , $(R^6)_2NC(O)C(O)-$; R^2 представляет атом водорода, $-CF_3$ или R^8 ; R^3 представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу; R^4 представляет $-COOH$; R^5 представляет $-CH_2F$ или $-CH_2O-2,3,5,6$ -тетрафторфенил; R^6 представляет (C1-C12)алифатическую или (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-; и где R^6 замещен до 6 заместителями, независимо

выбранными из R ; R представляет атом галогена, $-OR^7$ и $-R^7$; R^7 представляет (C1-C6)алифатической группы-, (C3-C10)циклоалифатическую групп; R^8 представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу; к фармацевтической композиции, обладающей каспаз-ингибирующей активностью, на основе соединений формулы I, к способам лечения, а также к способам ингибирования опосредуемой каспазой функции и способу снижения продукции IGIF или IFN- β . Кроме того, изобретение относится к способу консервации клеток, а также к способу получения соединения формулы I. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут найти свое применение для лечения заболеваний, в развитии которых принимает участие активность каспазы. 10 н. и 24 з.п. ф-лы, 4 табл.

(56) (продолжение):

"PYRIDONE-BASED PEPTIDOMIMETIC INHIBITORS OF INTERLEUKIN-1 β -CONVERTING ENZYME, vol.7, no.10, p.1337-1342. WO 98/16502 A, 23.04.1998. RU 940401163 A, 20.02.1997.

RU 2 3 7 2 3 3 5 C 2

RU 2 3 7 2 3 3 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 372 335** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005140657/04, 27.05.2004**

(24) Effective date for property rights:
27.05.2004

(30) Priority:
27.05.2003 US 60/473,622

(43) Application published: **10.06.2006**

(45) Date of publication: **10.11.2009 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **27.12.2005**

(86) PCT application:
US 2004/016706 (27.05.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/106304 (09.12.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BRENChLI Gaj (GB),
ShARR'ER Zhan-Dam'en (GB),
DARRANT Stiven (GB),
NEGTEL Ronal'd (GB),
MORTIMOR Majkl (GB),
STADLI Dzhon R. (GB)**

(73) Proprietor(s):

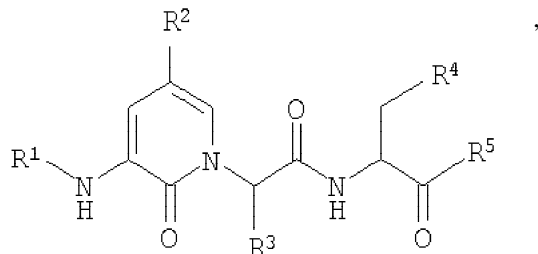
**VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ
INKORPOREJTED (US)**

(54) CASPASE INHIBITORS AND USE THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to compounds with formula I:



in which: R^1 is $R^6C(O)-$, $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, R^6- , $(R^6)_2NC(O)C(O)-$; R^2 is a hydrogen atom, $-CF_3$ or R^8 ; R^3 is a hydrogen atom or (C1-C4)aliphatic group-; R^4 is $-COOH$; R^5 is $-CH_2F$ or $-CH_2O-2,3,5,6-$ tetrafluorophenyl;

R^6 is (C1-C12)aliphatic or (C3-C10)cycloaliphatic group, (C6-C10)aryl-, (C3-C10)heterocyclyl-; and where R^6 is substituted with up to 6 substitutes, independently chosen from R; R is a halogen atom, OR^7 and $-R^7$; R^7 is (C1-C6)aliphatic group-, (C3-C10)cycloaliphatic group; R^8 is (C1-C12)aliphatic- or (C3-C10)cycloaliphatic group; to a pharmaceutical composition with caspase-inhibiting activity, based on compound with formula I, to methods of treatment as well as to methods of inhibiting caspase-mediated functions and to a method of reducing production of IGIF or IFN- β . The invention also relates to a method of preserving cells, as well as to a method of producing compound with formula I.

EFFECT: new compounds are obtained and described, which can be used for treating diseases in the development of which caspase activity takes part.

34 cl, 4 tbl, 43 ex

Данное изобретение относится к области медицинской химии и относится к соединениям и их фармацевтическим композициям, которые ингибируют каспазы, опосредующие клеточный апоптоз и воспаление. Изобретение также относится к способам получения данных соединений. Изобретение также относится к способам применения соединений и фармацевтических композиций по данному изобретению для лечения заболеваний, в развитии которых принимает участие активность каспазы.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, представляет основной механизм, с помощью которого из организма удаляются нежелательные клетки.

Нарушение регуляции апоптоза или избыточная интенсивность апоптоза, или неспособность подвергаться ему участвуют в развитии ряда заболеваний, таких как рак, острые воспалительные или аутоиммунные заболевания, ишемические заболевания и некоторые нейродегенеративные расстройства (в основном см. Science, 1998, 281, 1283-1312; Ellis et al., Ann. Rev. Cell Biol., 1991, 7, 663).

Каспазы представляют собой семейство ферментов цистеинпротеаз, которые являются ключевыми медиаторами в сигнальных путях для апоптоза и деструкции клеток (Thornberry, Chem. Biol., 1998, 5, R97-R103). Данные сигнальные пути варьируют в зависимости от типа клеток и раздражителя, но оказалось, что все апоптозные пути сходятся на общем эффекторном пути, приводящем к протеолизу ключевых белков. Каспазы принимают участие, как в эффекторной фазе сигнального пути, так и дальнейшей «апстрим»-регуляции при его инициации. Каспазы «апстрим», участвующие в инициации, активируются и, в свою очередь, активируют другие каспазы, принимающие участие в более поздних фазах апоптоза.

Каспаза-1, первая идентифицированная каспаза, также известна как конвертирующий интерлейкин фермент или «ICE». Каспаза-1 превращает предшественник интерлейкина-1 β («pIL-1 β ») в активную форму провоспаления посредством специфического расщепления pIL-1 β между Asp-116 и Ala-117. Помимо каспазы-1 также имеется еще одиннадцать других известных человеческих каспаз, которые все расщепляют специфически по аспартиловым остаткам. Имеются наблюдения о том, что для них также требуются жесткие условия, по меньшей мере, для четырех аминокислотных остатков в N-конце сайта расщепления.

Каспазы разделяют на три группы в зависимости от аминокислотной последовательности, которая является предпочтительной или в основном установленной. Было показано, что в группе каспаз, которая включает каспазы-1, -4, -5 и -13, предпочтительно имеются гидрофобные ароматические аминокислоты в положении 4 в N-конце сайта расщепления. В другой группе, которая включает каспазы-2, -3 и -7, установлены аспартиловые остатки в обоих положениях 1 и 4 в N-конце сайта расщепления и предпочтительно последовательность Asp-Glu-X-Asp. В третьей группе каспаз, которая включает каспазы 6, 8, 9 и 10, имеется много аминокислот в первичной последовательности узнавания, но, вероятно, предпочтительно там находятся остатки с разветвленными, алифатическими боковыми цепями, такими как валин и лейцин в положении 4.

Также каспазы объединяются в группы согласно их ощутимой функции. Первое подсемейство состоит из каспазы-1 (ICE), 4, 5 и 13. Было показано, что данные каспазы участвуют в процессинге цитокинов провоспаления и, следовательно, они играют важную роль в развитии воспаления. Каспаза-1, наиболее изученный фермент данной группы, активирует предшественник IL-1 β посредством протеолитического расщепления. Следовательно, данный фермент играет ключевую роль в воспалительной ответной реакции. Также каспаза-1 принимает участие в процессинге

интерферон- γ индуцирующего фактора (IGIF, также известный как IL-18), который стимулирует продукцию интерферона-гамма, ключевого иммунорегулятора, модулирующего презентацию антигена, активацию Т-клеток и клеточную адгезию.

Остальные каспазы образуют второе и третье подсемейства. Данные ферменты имеют центральное значение во внутриклеточных сигнальных путях, приводящих к апоптозу. Одно подсемейство состоит из ферментов, принимающих участие в иницирующих событиях в апоптозном пути, включая трансдукцию сигналов от плазматической мембраны. Члены этого подсемейства включают каспазы-2, -8, -9 и -10. Другое подсемейство, состоящее из эффекторных каспаз-3, -6 и -7, принимает участие в конечных «даунстрим» расщепительных событиях, результатом которых является системное разрушение и гибель клеток посредством апоптоза. Каспазы, участвующие в «апстрим» сигнальной трансдукции, активируют «даунстрим» каспазы, которые затем нарушают механизмы репарации ДНК, фрагментируют ДНК, разрушают клеточный цитоскелет и, наконец, фрагментируют клетку.

Информация о последовательности из четырех аминокислот, в основном имеющихся в каспазах, используют для создания ингибиторов каспаз. Были получены обратимые ингибиторы на основе тетрапептидов, имеющих структуру $\text{CH}_3\text{CO}-[\text{P4}]-[\text{P3}]-[\text{P2}]-\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, в которых P2-P4 представляют оптимальную аминокислотную последовательность узнавания, и R является альдегидом, нитрилом или кетоном, способными связываться с сульфгидрильной группой цистеина каспазы. Rano и Thornberry, *Chem. Biol.* 4, 149-155 (1997); Mjalli et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 2689-2692 (1993); Nicholson et al., *Nature* 376, 37-43 (1995). Были получены необратимые ингибиторы на основе аналогичных тетрапептидных последовательностей узнавания, в которых R представляет ацилоксиметилкетон- $\text{COCH}_2\text{OCOR}'$. R' представлен в качестве примера необязательно замещенным фенилом, таким как 2,6-дихлорбензоилокси, и где R является COCH_2X , где X представляет уходящую группу, такую как F или Cl. Thornberry et al., *Biochemistry* 33, 3934 (1994); Dolle et al., *J. Med. Chem.* 37, 563-564 (1994).

Была показана применимость ингибиторов каспаз для лечения различных заболеваний млекопитающих, связанных с усилением апоптоза клеток, при использовании пептидных ингибиторов каспаз. Например, на моделях млекопитающих было показано, что ингибиторы каспаз уменьшают размер области инфаркта и подавляют апоптоз кардиомиоцитов после инфаркта миокарда, снижают объем участков поражения и неврологическую недостаточность в результате инсульта, уменьшают посттравматический апоптоз и неврологическую недостаточность вследствие травмы мозга, являются эффективными при лечении скоротечной деструкции печени и повышают выживаемость после эндотоксического шока. Yaoita et al., *Circulation*, 97, 276 (1998); Endres et al., *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 238 (1998); Cheng et al., *J. Clin. Invest.*, 101, 1992 (1998); Yakovlev et al., *J. Neuroscience*, 17, 7415 (1997); Rodriguez et al., *J. Exp. Med.*, 184, 2067 (1996); Grobmyer et al., *Mol. Med.*, 5, 585 (1999).

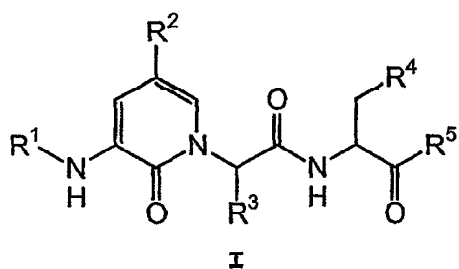
В основном описанные выше пептидные ингибиторы являются очень эффективными в отношении некоторых из ферментов каспаз. Однако их активность не всегда воспроизводится на клеточных моделях апоптоза. Кроме того, для пептидных ингибиторов, как правило, характерны нежелательные фармакологические свойства, такие как слабая всасываемость при пероральном введении, низкая стабильность и быстрый метаболизм. Plattner and Norbeck, в *Drug Discovery*

Technologies, Clark and Moos, Eds. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990).

Сообщали о необходимости улучшить фармакологические свойства пептидных ингибиторов каспаз, пептидомиметических ингибиторов. Среди них сообщали об ингибиторах, в которых Р³ аминокислоту замещали на производные 3-аминопиридин-2-онов и 5-аминопиримидин-4-онов (патент США 5756466 (Bemis et al.); публикация РСТ заявки № WO 95/35308 (Bemis et al.); Dolle et al., J. Med. Chem. 39, 2438 (1996); Golec et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2181 (1997); Semple et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1337 (1997).

В результате присущих пептидным ингибиторам проблем остается потребность в небольших молекулах, непептидных ингибиторах каспаз, которые являются эффективными, стабильными и проникают через мембраны с обеспечением эффективного ингибирования апоптоза *in vivo*. Такие соединения будут очень пригодными для лечения вышеуказанных заболеваний, в развитии которых играют роль ферменты каспазы.

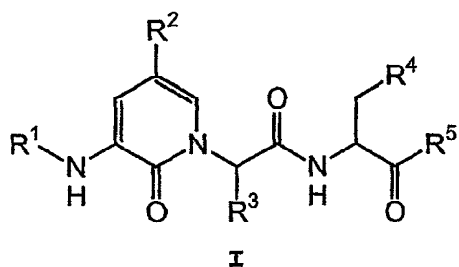
Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



в которой: R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные в описании.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I, и способам применения таких соединений и композиций для лечения опосредованных каспазой заболеваний. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы I.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



в которой:

R¹ представляет R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, R⁶-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- или R⁶OC(O)C(O)-;

R² представляет атом водорода, -CF₃, атом галогена, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN или R⁸;

R³ представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу;

R⁴ представляет -COOH или -COOR⁸;

R⁵ представляет -CH₂F или -CH₂O-2,3,5,6-тетрафторфенил;

R⁶ представляет (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу,-

(C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-,
 (C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу-,
 5 (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу, или две R⁶-группы, связанные с
 одним атомом, образуют вместе с этим атомом 3-10-членное ароматическое или
 неароматическое кольцо; где кольцо необязательно сконденсировано с
 (C6-C10)арилом, (C5-C10)гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или
 10 (C3-C10)гетероциклилом; где до 3 алифатических атомов углерода могут быть
 замещены группой, выбранной из O, N, N(R), S, SO и SO₂; и где R⁶ замещен до 6
 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, оксо,
 15 тиоксо, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷,
 -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷,
 -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷,
 20 -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷,
 -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂,
 -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂,
 -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NH)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷,
 25 -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ или -P(O)(H)(OR⁷);

две R⁷-группы вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 3-10-членное
 ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов,
 независимо выбранных из N, N(R), O, S, SO и SO₂, где кольцо необязательно
 30 сконденсировано с (C6-C10)арилом, (C5-C10)гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом
 или (C3-C10)гетероциклилом и где любое кольцо имеет до 3 заместителей, независимо
 выбранных из J₂; или

каждый R⁷ независимо выбран из:
 35 атома водорода-,
 (C1-C12)алифатической группы-,
 (C3-C10)циклоалифатической группы-,
 (C3-C10)циклоалифатической-(C1-C12)алифатической группы-,
 40 (C6-C10)арила-,
 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатической группы-,
 (C3-C10)гетероцикла-,
 (C6-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатической группы-,
 (C5-C10)гетероарила- или
 45 (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатической группы-;

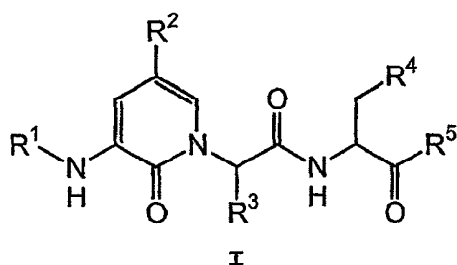
где R⁷ имеет до 3 заместителей, независимо выбранных из J₂; и

J₂ представляет атом галогена, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷,
 50 оксо, тиоксо, =NR⁷, =NOR⁷, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷,
 -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷,
 -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷,

-C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷,
 -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂,
 -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷,
 -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN,
 -C(=NH)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂,
 -P(O)(OR⁷)₂ или -P(O)(H)(OR⁷); и

R⁸ представляет (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу-,
 (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-,
 (C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу- или
 (C5-C10)-гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, где до 3 алифатических атомов
 углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N, N(R), S, SO и SO₂; и где
 R⁸ необязательно замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I:



в которой:

R¹ представляет R⁶C(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, R⁶-,
 (R⁶)₂NC(O)C(O)- или R⁶OC(O)C(O)-;

R² представляет атом водорода, -CF₃, атом галогена, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN или R⁸;

R³ представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу;

R⁴ представляет -COOH или -COOR⁸;

R⁵ представляет -CH₂F или -CH₂O-2,3,5,6-тетрафторфенил;

R⁶ представляет (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу-,
 (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-,
 (C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,
 (C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу-,

(C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, или две R⁶-группы, связанные с
 одним атомом, образуют вместе с этим атомом 3-10-членное ароматическое или
 неароматическое кольцо; где кольцо необязательно сконденсировано с
 (C6-C10)арилом, (C5-C10)гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом или
 (C3-C10)гетероциклом; где до 3 алифатических атомов углерода могут быть
 замещены группой, выбранной из O, N(H), N(R), S, SO и SO₂; и где R⁶ замещен до 6
 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, оксо,

тиоксо, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$,
 $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$,
 $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$,
⁵ $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$,
 $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$,
 $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NH)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$,
¹⁰ $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-P(O)(H)(OR^7)$;

две R^7 -группы вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 3-10-членное
ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее до 3 гетероатомов,
независимо выбранных из N(H), N(R), O, S, SO и SO_2 , где кольцо необязательно
¹⁵ сконденсировано с (C6-C10)арилом, (C5-C10)гетероарилом, (C3-C10)циклоалкилом
или (C3-C10)гетероциклилом и где любое кольцо имеет до 3 заместителей, независимо
выбранных из J_2 ; или

каждый R^7 независимо выбран из:
²⁰ атома водорода-,
(C1-C12)алифатической группы-,
(C3-C10)циклоалифатической группы-,
(C3-C10)циклоалифатической-(C1-C12)алифатической группы-,
(C6-C10)арила-,
²⁵ (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатической группы-,
(C3-C10)гетероциклила-,
(C6-C10)гетероциклил-(C1-C12)алифатической группы-,
(C5-C10)гетероарила- или
³⁰ (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатической группы-;
где R^7 имеет до 3 заместителей, независимо выбранных из J_2 ; и

J_2 представляет атом галогена, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$,
оксо, тиоксо, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$,
³⁵ $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$,
 $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$,
 $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$,
⁴⁰ $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$,
 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NH)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=$
 $NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ или $-P(O)(H)(OR^7)$; и

R^8 представляет (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу-,
⁴⁵ (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероциклил-, (C5-C10)гетероарил-,
(C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,
(C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,
(C3-C10)гетероциклил-(C1-C12)алифатическую группу-,
⁵⁰ (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, где до 3 алифатических атомов
углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N(H), N(R), S, SO и SO_2 .

Другой вариант осуществления данного изобретения относится к соединению, в
котором R^1 представляет $R^6C(O)-$, R^6SO_2- , или R^6- . В предпочтительном варианте

осуществления R^1 представляет $R^6C(O)-$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет R^6SO_2- . В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет R^6- .

5 Другой вариант осуществления данного изобретения относится к соединению, в котором R^1 представляет $(R^6)_2NC(O)-$ или $(R^6)OC(O)-$. В предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет $(R^6)_2NC(O)-$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет $(R^6)(H)NC(O)-$. В еще одном предпочтительном
10 варианте осуществления R^1 представляет $(R^6)OC(O)-$.

В одном варианте осуществления данного изобретения каждый R^6 независимо представляет (C1-C4)алифатическую группу-, (C3-C10)циклоалифатическую группу-, (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-, (C6-C10)арил- или
15 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу (где следует понимать, что необязательно до 3 алифатических атомов углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N, N(R), S, SO и SO_2 ; и где R^6 необязательно замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R, или R^6 замещен, как в описании
20 раскрыто в любом из вариантов осуществления, описанных в описании).

В другом варианте осуществления каждый R^6 независимо представляет H, (C1-C4)алифатическую группу- или (C6-C10)арил-, или каждый R^6 вместе с атомом N является (C3-C7)циклоалифатической группой.

25 В другом варианте осуществления каждый R^6 независимо представляет (C1-C4)алифатическую группу-, (C5-C10)гетероарил или (C6-C10)арил-, где гетероарил или арил необязательно замещены, или каждый R^6 вместе с атомом N является (C3-C7)циклоалифатической группой.

30 В другом варианте осуществления каждый R^6 независимо представляет (C1-C4)алифатическую группу- или (C6-C10)арил, где арил необязательно замещен, или каждый R^6 вместе с атомом N является (C3-C7)циклоалифатической группой.

В еще одном варианте осуществления каждый R^6 независимо представляет (C1-C4)алифатическую группу-, (C3-C7)циклоалифатическую группу-, (C6-C10)арил-,
35 (C5-C10)гетероарил-, где гетероарил или арил независимо и необязательно замещены, или каждый R^6 вместе с атомом N является (C3-C7)циклоалифатической группой.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения R^2 представляет атом водорода, C1-, C2-, C3- или C4алкил-, $-CF_3$, $-Cl$, $-OR^7$, $-NO_2$, $-OCF_3$ или $-CN$. Более
40 предпочтительно, когда R^2 представляет атом водорода, C1-алкил-, C2-алкил или $-CF_3$. Более предпочтительно, когда R^2 представляет атом водорода или $-CF_3$.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет этил.

45 В другом предпочтительном варианте осуществления R^5 представляет $-CH_2O-2,3,5,6$ -тетрафторфенил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^5 представляет $-CH_2F$.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^8 представляет
50 (C1-C12)алкил. Более предпочтительно, когда R^8 является (C1-C4)алкилом.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R и J_2 независимо представляют атом галогена, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, оксо,

1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$ или $-OC(O)N(R^7)_2$.

В том смысле, в котором они используются в описании, обозначения атомов углерода могут иметь указное целое число и любое промежуточное целое число. Например, число атомов углерода в (C1-C4)алкиле равняется 1, 2, 3 или 4. Следует понимать, что данное обозначение относится к общему числу атомов углерода в соответствующей группе. Например, в (C3-C10)гетероциклиле общее число атомов углерода и гетероатомов равняется 3 (как в азиридине), 4, 5, 6 (как в морфолине), 7, 8, 9 или 10.

В том смысле, в котором этот термин используется в описании, алифатическая группа включает нормальные и разветвленные группы, содержащие указанное число атомов. Если число атомов не указано, то алифатическая группа содержит от 1 до 12 атомов углерода. Следует понимать, что алкенильные и/или алкинильные алифатические группы имеют минимум 2 атома углерода. Предпочтительными алифатическими группами являются алкильные группы (предпочтительно содержащие от 1 до 6 атомов).

Следовательно, если не указано иначе, то предпочтительными алифатическими группами по данному изобретению являются алкильные группы, и они содержат 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Более предпочтительные алкильные группы имеют 1, 2, 3 или 4 атомов углерода. Предпочтительные алкенильные и/или алкинильные группы имеют 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и более предпочтительно 2, 3 или 4 атомов углерода.

Циклоалкильные и циклоалкенильные группы содержат от 3 до 10 атомов углерода и являются моноциклическими или бициклическими, включая линейно сконденсированные, связанные через мостиковую связь или спироциклические. Циклоалифатическая группа предпочтительно является циклоалкилом или циклоалкенилом. Более предпочтительно циклоалифатические группы представляют собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца, которые более предпочтительно являются циклоалкильными кольцами.

В том смысле, в котором эти термины используются в описании, «ароматическая группа» или «арил» относятся к 6-10-членной кольцевой системе, которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо. Примеры ароматических колец включают фенил и нафтил.

В том смысле, в котором этот термин используется в описании, «гетероарил» относится к кольцевой системе, содержащей 5-10 членов и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, N(R), O, S, SO и SO_2 , где, по меньшей мере, одно кольцо является гетероароматическим (например, пиридил, тиофен или тиазол). Предпочтительные гетероарильные группы представляют собой 5- или 6-членные кольца, содержащие 1 или 2 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения более предпочтительными гетероарильными группами являются таковые, которые содержат «=N»-группу.

Примеры гетероарильных колец включают 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, бензимидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил

(например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (например, 2-индолил), пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

В том смысле, в котором этот термин используется в описании, «гетероцикл» относится к кольцевой системе, содержащей 3-10 членов и 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, N(R), O, S, SO и SO₂, где кольцо не является ароматическим (например, пиперидин и морфолин). Предпочтительные гетероциклические группы представляют собой 5- или 6-членные кольца, содержащие 1 или 2 гетероатома.

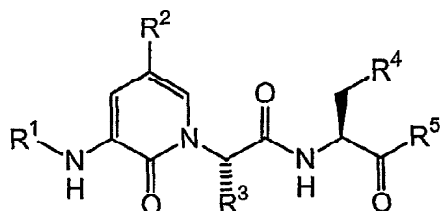
Примеры гетероциклических колец включают 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Любая из данных циклоалифатических, гетероциклических и гетероарильных групп необязательно сконденсирована с 5- или 6-членным арильным или гетероарильным кольцом. Кроме того, каждый из любой алифатической группы, арила, циклоалифатической группы, гетероарила и гетероциклила может содержать соответствующие заместители (предпочтительно до 5, более предпочтительно до 3 и еще более предпочтительно 0 или 1), независимо выбранных, например, из карбонила и R. Предпочтительные заместители (в том числе, R и J₂) представляют собой атом галогена, -OR⁷, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, оксо, -OR⁷, О-бензил, О-фенил, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -COOR⁷ или -C(O)N(R⁷)₂, где R⁷ имеет значения, определенные в описании (и предпочтительно представляет Н, (C1-С6)алкил или (C2-С6)алкенил или алкинил) при том, что (C1-С6)алкил является наиболее предпочтительным). Следует понимать, что данное определение будет включать перфторированную алкильную группу.

В вариантах осуществления данного изобретения, где R является заместителем по атому азота, предпочтительные R-радикалы выбраны из группы, состоящей из -R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NH)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷,

$-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ и $-P(O)(H)(OR^7)$, где R^7 имеет значения, определенные в описании (и предпочтительно представляет H, (C1-C6)алкил или (C2-C6)алкенил и -алкинил), при том, что (C1-C6)алкил является наиболее предпочтительным). Более предпочтительно, когда такие R-радикалы выбраны из группы, состоящей из $-R^7$ и $-C(O)R^7$.

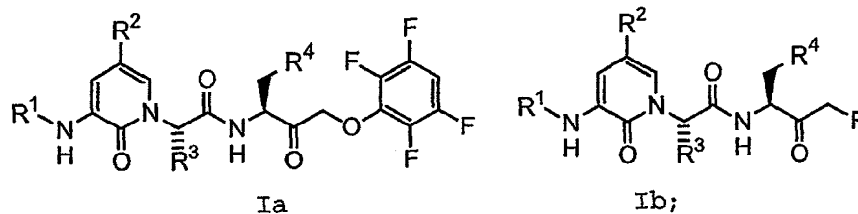
В предпочтительных соединениях по настоящему изобретению стереохимия представляет таковую, представленную ниже:



Любой из вариантов осуществления, представленных в описании, можно объединить с обеспечением альтернативных вариантов осуществления данного изобретения. Конкретные варианты осуществления данного изобретения можно выбрать из заместителей, представленных в соединениях в таблице 1.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы каспазы широкого спектра действия и обладают повышенной активностью по сравнению с соединениями, о которых сообщалось, что они ингибируют апоптоз (см. примеры 42 и 43).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения данное изобретение относится к соединению формул Ia или Ib



в которых R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, определенные в описании в любом из вариантов осуществления.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы I по настоящему изобретению относится к соединению формулы II, выбранному из таблицы 1 ниже:

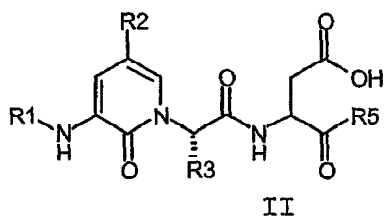


Таблица 1 Соединения по изобретению				
Пример	R^1	R^2	R^3	R^5
1	Me(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
2	Et(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил

5	3	n-Pr(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	4	c-Pr(C=O)	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	5	i-Pr(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	6	MeOCH ₂ (C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	7	2-Фурил(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
10	8	3-Фурил(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	9	3-Пиридил(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	10	3-Изотиазол(C=O)	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	11	Ph(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	12	Bn(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
15	13	Me(C=O)-	CF ₃	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	14	EtNH(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	15	(Et) ₂ N(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	16	Пирролидинил(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	17	MeO(C=O)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
20	18	Et(SO ₂)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	19	n-Pr(SO ₂)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	20	i-Pr(SO ₂)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	21	Ph(SO ₂)-	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	22	Et(SO ₂)-	CF ₃	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
25	23	Bn(C=O)	H	i-Pr	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	24	Et(SO ₂)	H	i-Pr	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	25	Et(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	26	Ph(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	27	2,6-DiClPh(C=O)	H	Me	CH ₂ F
30	28	Bn(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	29	Et(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	30	Ph(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	31	2,6-DiClPh(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	32	2-Пиридил(C=O)	H	Me	CH ₂ F
35	33	Bn(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	34	3-MeBn(C=O)	H	Me	CH ₂ F
	35	Et(C=O)	H	n-Pr	CH ₂ F
	36	Et(C=O)	H	i-Bu	CH ₂ F
	37	Bn(C=O)	Me	Et	CH ₂ F
40	38	Тиазол-2-ил	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил
	39	n-Пропил	H	Et	CH ₂ O-2,3,5,6-тетрафторфенил

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) соединение формулы I, имеющее значения, определенные в описании, или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

Специалисту в данной области, очевидно, понятно, что некоторые соединения по данному изобретению могут находиться в таутомерных формах или гидратированных формах, все такие формы соединений находятся в объеме изобретения. Если не

указано иначе, то подразумевается, что соединения, представленные в описании, включают все стереохимические формы соединения; т.е. R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров и диастереоизомеров настоящих соединений находятся в объеме изобретения. Если не указано иначе, то подразумевается, что формулы, представленные в описании, также включают соединения, которые различаются только по наличию одного или более обогащенного изотопами атома. Например, соединения, имеющие настоящие формулы, за исключением замещения атома водорода на дейтерий или тритий или замещения атома углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный атом углерода, находятся в объеме данного изобретения.

В основном соединения по данному изобретению можно получить способами, хорошо известными специалистам в данной области для аналогичных соединений и препаративными примерами, которые представлены ниже. В целях иллюстрации приводятся схемы реакций I-III синтеза соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что любая защитная группа, представленная на схемах, может соответствующим образом варьировать с учетом совместимости с другими заместителями.

В способах по изобретению можно использовать различные защитные группы (см., например, T.W.Greene & P.G.M.Wutz, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999) и более ранние издания этой книги). Типичные функциональные группы, которые необходимо защищать, представляют амины. Любой из аминов и других функциональных групп можно защитить способами, известными в данной области. Соединения, включая амины, можно использовать с или без выделения из реакционных смесей.

Схема I

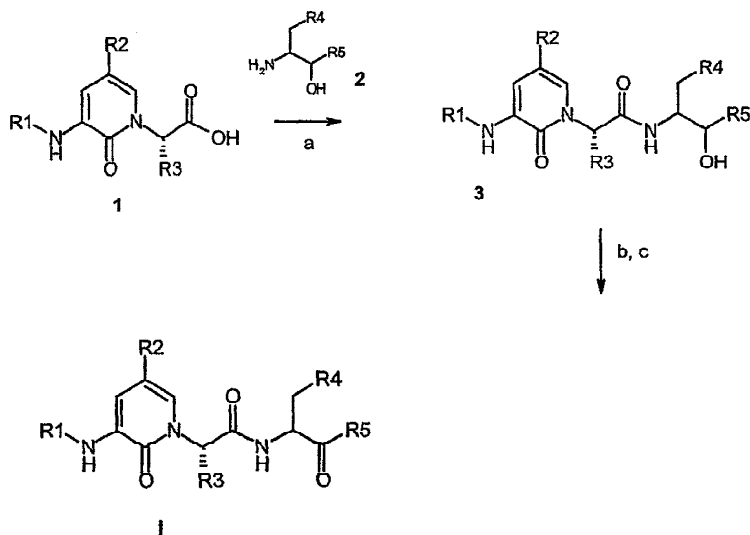


Схема I a) EDC/DMAP/НОВt/ТГФ; b) периодинан Десс-Мартина; c) TFA/DCM

На схеме реакций I, представленной выше, используются следующие сокращенные обозначения: EDC является 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидом; НОВt является 1-гидроксibenзотриазолом; THF представляет тетрагидрофуран; TFA является трифторуксусной кислотой; DCM представляет дихлорметан; DMAP является 4-диметиламинопиридином. Кислоту 1 подвергают сочетанию с аминспиртом 2. В данном случае сочетание изображается с использованием EDC/DMAP/НОВt/ТГФ, однако можно также использовать другие

подходящие условия. В зависимости от природы R^4 и R^5 можно использовать аминокетон вместо аминоспирта, таким образом, избегая стадии последующего окисления. В случае фторметилкетонов, где R^5 представляет CH_2F , аминоспирт можно

получить по способу Revesz et al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9693. В случае

тетрафторфеноксикетонов, где R^5 представляет $-CH_2O-2,3,5,6$ -тетрафторфенил, аминоспирт 2 можно получить способами, аналогичными, описанным Semple et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 1337 (схема реакций II).

Наконец, гидроксильную группу в соединении 3 окисляют (например, периодинатом Десс-Мартина) и полученное соединение обрабатывают соответственно природе R^4 . Например, если в продукте I R^4 представляет карбоновую кислоту, то тогда R^4 в соединении 3 предпочтительно представляет сложный эфир, который гидролизуют на конечной стадии схемы реакций. Если этот сложный эфир является трет-бутиловым эфиром (т.е. если R^4 представляет CO_2tBu), то обработка трифторуксусной кислотой дает кислоту. Эфир предпочтительно является трет-бутиловым эфиром, когда другие заместители в соединении I совместимы с кислыми условиями.

Если R^4 в продукте I является сложным эфиром, то желаемый эфир можно получить этерификацией соответствующей кислоты или получением желаемой эфирной группы заранее в соединении 2.

Схема II

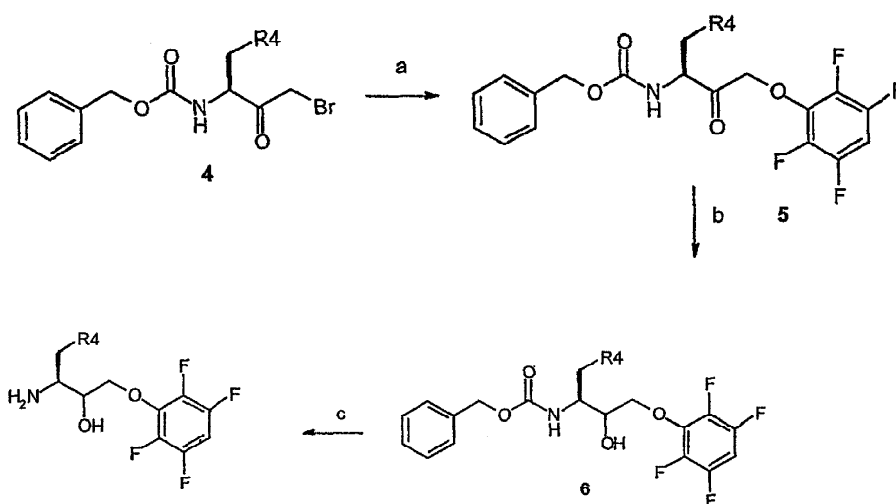


Схема II а) KF/ДМФА/ArOH; b) $NaBH_4$ /ТГФ; c) H_2 /Pd/C/MeOH

На схеме реакций II, представленной выше, используются следующие сокращенные обозначения: KF представляет фторид калия; DMF представляет N,N-диметилформамид; ArOH является 2,3,5,6-тетрафторфенолом; THF представляет тетрагидрофуран; MeOH является метанолом. Промышленно доступный бромкетон 4 ($R^4=CO_2tBu$) подвергают взаимодействию с 2,3,5,6-тетрафторфенолом и фторидом калия с получением феноксикетона 5. Затем кетон восстанавливают, например, боргидридом натрия с получением спирта 6, который гидрируют с использованием, например, палладия на угле в качестве катализатора с получением аминоспирта 2 ($R^4=CO_2tBu$, $R^5=CH_2O-2,3,5,6$ -тетрафторфенил).

Схема III

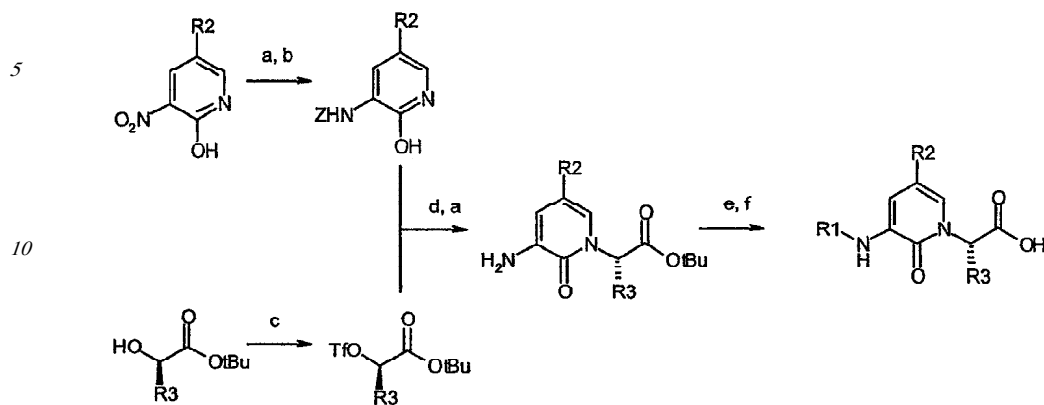


Схема III а) H_2 Pd/C MeOH; б) $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{CO})\text{Cl}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}$; в) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}/2,6\text{-лутидин}/\text{DCM}$; д) $\text{NaN}/\text{ТГФ}$; е) $\text{R}^1\text{-Cl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}/\text{DCM}$; ф) TFA/DCM

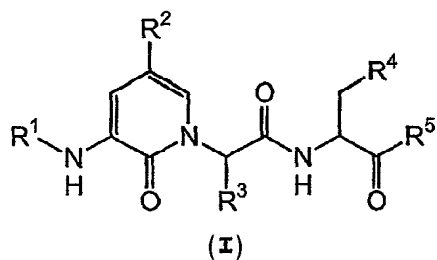
На схеме реакций III, представленной выше, используются следующие сокращенные обозначения: Z представляет бензилоксикарбонилзащитную группу; MeOH является метанолом; DCM представляет дихлорметан; TFA является трифторуксусной кислотой; DMAP представляет 4-диметиламинопиридин; THF представляет тетрагидрофуран. Пиридонкислотные производные I можно получить в хиральной форме с использованием последовательности синтеза, представленной на схеме реакций III. Исходный бензиловый эфир

(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты ($\text{R}^2=\text{H}$) получают с использованием способа, аналогичного описанному Warner et al. J. Med. Chem. 1994, 37 (19), 3090-3099. Промышленно доступный (R)-трет-бутил-2-гидроксibuтират ($\text{R}^3=\text{этил}$) обрабатывают ангидридом трифторметансульфоновой кислоты и 2,6-лутидином в DCM с получением соответствующего трифлата. Взаимодействие трифлата с анионом бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты (полученного депротонированием гидридом натрия в ТГФ) дает N-алкилированный пиридон. Удаление бензилоксикарбонилзащитной группы с использованием водорода и палладия на угле дает амин. Затем его подвергают взаимодействию с соответствующим электрофильным реагентом, триэтиламин и DMAP в DCM.

Например, если необходимо, чтобы R^1 был $\text{RC}=\text{O}$ (амидом), то тогда можно использовать соответствующим образом замещенный хлорангидрид. Если необходимо, чтобы R^1 был $\text{RS}(=\text{O})_2$ (сульфонамидом), то тогда можно использовать соответствующим образом замещенный сульфонилхлорид. Если R^1 является $\text{RO}(\text{C}=\text{O})$ (карбаматом), то тогда можно использовать соответствующим образом замещенный хлорформиат. Если R^1 является $\text{RN}(\text{C}=\text{O})$ (мочевинной), то тогда можно использовать соответствующим образом замещенный карбамоилхлорид или изоцианат.

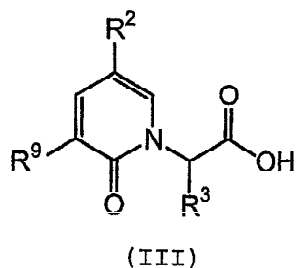
Соответственно можно получить другие R^1 -группы. Затем получают кислоту 1 снятием защиты с эфира, например, с использованием трифторуксусной кислоты. Затем кислоту сочетают с аминспиртом 2 (схема реакций 1).

Следовательно, другой вариант осуществления данного изобретения относится к способу получения соединения формулы I:



10 в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в описании в любом из вариантов осуществления, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III):



в которой:

R^9 представляет $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$,

25 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ или

$\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$;

R^{10} независимо представляет водород, (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу-, (C6-C10)арил-,

30 (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-,

(C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,

(C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,

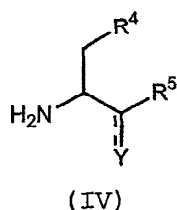
(C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу-,

35 (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, где до 3 алифатических атомов углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N(H), N(R), S, SO и SO_2 ; и

где R^{10} необязательно замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R; и

R , R^2 , R^3 и R^6 имеют значения, определенные в любом из вариантов осуществления формулы (I);

40 с соединением формулы (IV):



в которой Y является либо карбонильной группой, либо OH-группой; и

50 R^4 и R^5 имеют значения, определенные в любом из вариантов осуществления формулы (I);

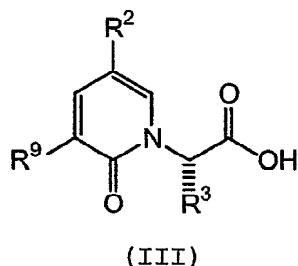
в присутствии растворителя и в условиях пептидной конденсации;

при условии, что когда Y представляет OH-группу, то способ дополнительно

включает (b) окисление OH-группы с получением соединения формулы (I); и
 при условии, что когда R^9 представляет $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ или $-\text{CN}$, то способ
 дополнительно включает превращение $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ или $-\text{CN}$ в $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$,
 $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{N}(\text{H})-$,
 $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ или $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

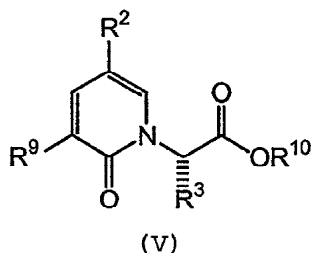
Условия конденсации могут быть любыми, известными специалистам для
 образования пептидных связей. Предпочтительными условиями сочетания
 являются EDC/DMAP/HOBt. Предпочтительным растворителем в вышеуказанном
 варианте осуществления является ТГФ.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (III):



в которой R^2 , R^3 и R^9 имеют значения, определенные в описании;
 получают способом, включающим:

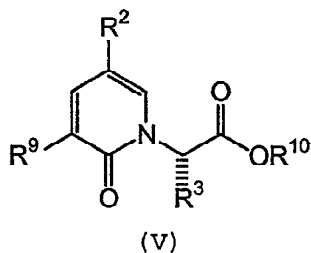
c) взаимодействие соединения формулы (V):



в которой R , R^2 , R^3 и R^9 имеют значения, определенные в описании;
 в растворителе в условиях, пригодных для снятия защиты.

Условия для снятия защиты будут зависеть от конкретной защитной группы (т.е.
 R^{10}). Например, если R^{10} представляет трет-бутил, то предпочтительные условия для
 снятия защиты будут включать кислотный гидролиз. Предпочтительной кислотой
 является TFA. Предпочтительным растворителем является DCM. Более
 предпочтительно, когда растворитель и условия гидролиза включают TFA и DCM.
 Если R^{10} представляет метил или этил, то тогда предпочтительные условия снятия
 защиты будут основными (например, водный раствор NaOH). Если R^{10} является
 бензилом, то тогда бензильную группу можно удалить гидрогенолизом.

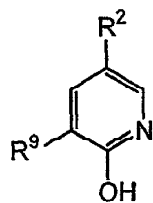
В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (V):



в которой R^2 , R^3 , R^9 и R^{10} имеют значения, определенные в описании;

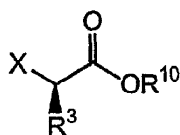
получают способом, включающим:

d) взаимодействие соединения формулы (VI):



(VI)

в которой R^2 и R^9 имеют значения, определенные в описании;
с соединением формулы (VII):



(VII)

в которой X представляет подходящую уходящую группу; и

R^3 и R^{10} имеют значения, определенные в описании;

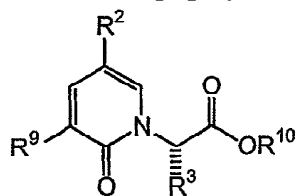
в присутствии растворителя и основания.

Предпочтительно X представляет -I, -Br, -Cl, -OH, алкилсульфонат или арилсульфонат. Когда X является -OH, то соответствующую уходящую группу можно получить *in situ* (например, в реакции Митцунобу). Предпочтительные сульфонаты включают -О-трифторметансульфонат, -О-метансульфонат, -О-бензолсульфонат, -О-п-толуолсульфонат, -О-м-нитробензолсульфонат и -О-п-нитробензолсульфонат. Подходящие уходящие группы, пригодные в способах по данному изобретению, являются хорошо известными в данной области. Например, см. «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith M.B. and March J., John Wiley & Sons, New York (2001).

Можно использовать любой растворитель, который совместим с образованием ионов. Предпочтительные растворители включают ДМФА, толуол и ТГФ.

Подходящие основания включают любое, которое может удалить протон из гидроксильной группы в соединении (V). Такие основания включают BuLi, LDA, LHMDs и NaN. Предпочтительным основанием является NaN.

Другой вариант осуществления данного изобретения относится к получению соединения формулы (VIII):



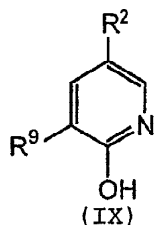
(VIII)

в которой:

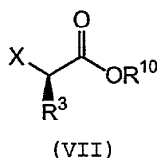
R^2 является $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ или R^8 ; и

R^3 , R^8 , R^9 и R^{10} имеют значения, определенные в описании;

включающему стадию (e) взаимодействия соединения формулы (IX):



R^2 и R^9 имеют значения, определенные в описании;
с соединением формулы (VII):



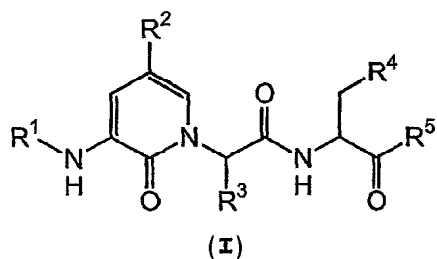
в которой R^3 и R^{10} имеют значения, определенные в описании; и
X представляет уходящую группу;
в присутствии растворителя и основания.

Предпочтительно X представляет -I, -Br, -Cl, -OH, алкилсульфонат или
арилсульфонат. Когда X является -OH, то соответствующую уходящую группу можно
получить *in situ* (например, в реакции Митцунобу). Предпочтительные сульфонаты
включают -О-трифторметансульфонат, -О-метансульфонат, -О-бензолсульфонат,
-О-п-толуолсульфонат, -О-м-нитробензолсульфонат и -О-п-нитробензолсульфонат.

Можно использовать любой растворитель, который совместим с образованием
анионов. Предпочтительные растворители включают ДМФА, толуол и ТГФ.
Предпочтительным растворителем является ТГФ.

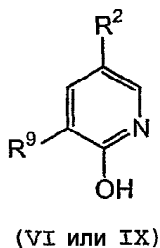
Подходящие основания включают любое, которое может удалить протон из
гидроксильной группы в соединении (V). Такие основания включают BuLi,
LDA, LHMDS и NaN. Предпочтительным основанием является NaN.

Другой вариант осуществления данного изобретения относится к способу
получения соединения формулы (I):



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в любом из вариантов
осуществления формулы (I), включающему:

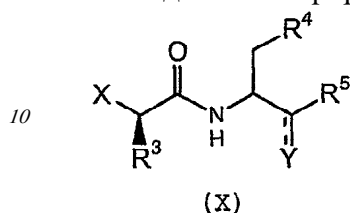
а) взаимодействие соединения формулы (VI или IX):



в которой:

R^9 представляет $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{CN}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ или $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; и

5 в которой R^2 , R^3 и R^6 имеют значения, определенные в описании; с соединением формулы (X):



15 в которой Y является либо карбонильной группой, либо OH-группой; и R^4 и R^5 имеют значения, определенные в описании; в присутствии растворителя и в любых условиях конденсации, определенных в описании;

при условии, что когда Y представляет OH-группу, то способ дополнительно включает (b) окисление OH-группы с получением соединения формулы (I); и

20 при условии, что когда R^9 представляет $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ или $-\text{CN}$, то способ дополнительно включает превращение $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ или $-\text{CN}$ в $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ или $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

Соединения по данному изобретению можно тестировать на их способность ингибировать высвобождение IL-1 β , активность каспазы или непосредственно апоптоз. Тесты для анализа каждой из активностей известны в данной области.

30 Выбранные тесты описаны ниже.

Если в данных композициях используются фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению, то соли предпочтительно получают из неорганических или органических кислот и оснований. В число таких кислых солей входят следующие: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли органических оснований, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, и соли аминокислот, такие как соли аргинина, лизина и так далее.

Также основные азотсодержащие группы можно кватернизировать с использованием таких агентов, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды и другие. Таким образом получают водо- или

жирорастворимые или диспергируемые продукты.

Соединения, используемые в композициях и способах по данному изобретению, можно также модифицировать присоединением соответствующих функциональных групп для повышения селективных биологических свойств. Такие модификации известны в данной области и включают таковые для повышения биологического проникновения в определенную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышения доступности при пероральном введении, повышения растворимости для обеспечения инъекционного введения, изменения метаболизма и изменения скорости выделения.

Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в данных композициях, включают, но не ограничиваются, ионообменниками, оксидом алюминия, стеаратом алюминия, лецитином, сывороточными белками, такими как человеческий сывороточный альбумин, забуферивающими веществами, такими как фосфаты, глицином, сорбиновой кислотой, сорбатом калия, неполными глицеридными смесями насыщенных жирных кислот растительного происхождения, водой, солями или электролитами, такими как сульфат протамина, вторичный кислый фосфорнокислый натрий, вторичный кислый фосфорнокислый калий, хлорид натрия, соли цинка, коллоидным диоксидом кремния, трисиликатом магния, поливинилпирролидоном, веществами на основе целлюлозы, полиэтиленгликолем, натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилатами, восками, блок-сополимерами полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликолем и ланолином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по данному изобретению готовят для фармацевтического введения млекопитающему, предпочтительно человеку.

Такие фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, интраназально, буккально, интравагинально или посредством имплантированного резервуара. Термин «парентеральный», в том смысле, в котором он используется в описании, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интратермальную, интратекальную, внутripеченочную, в очаг поражения и интракраниальную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции вводят перорально или внутривенно.

Стерильные инъекционные формы композиций по данному изобретению могут быть водной или масляной суспензией. Данные суспензии можно формулировать согласно способам, известным в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В состав приемлемых носителей или растворителей, которые можно использовать, входит вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные, нелетучие масла. Для данной цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и ее глицеридные производные являются пригодными для инъекционных препаратов, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных

вариантах. Данные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель на основе спирта с длинной цепью или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно применяют при изготовлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. При приготовлении лекарственных форм можно также использовать обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгаторы или вещества, повышающие биодоступность, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь капсулами, таблетками, водными суспензиями или растворами. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсул пригодные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. В случае, когда для перорального применения требуются суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгаторами или суспендирующими агентами. Если желательно, то также можно добавить подсластители, вкусовые вещества или красители.

Альтернативно фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить в виде суппозиторий для ректального введения. Их можно приготовить смешением активного вещества с подходящим, не вызывающим раздражения наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке с высвобождением препарата. Такие вещества включают какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно также применять местно, особенно, когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаза, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие композиции для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

Местное применение для нижних отделов кишечного тракта можно проводить с помощью композиции для ректального суппозитория (см. выше) или подходящей клизмы. Можно также использовать трансдермальные пластыри для местной аппликации.

Для местного применения фармацевтические композиции можно готовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного применения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваются минеральным маслом, жидким вазелином, белым вазелином, пропиленгликолем, полиоксиэтиленом, полиоксипропиленом, эмульгирующим воском и водой. Альтернативно фармацевтические композиции можно готовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются минеральным маслом, моностеаратом сорбитана, полисорбатом 60, цетиловыми эфирами воска, цетеариловым спиртом, 2-октилдодеканолам, бензиловым спиртом и водой.

Для офтальмического применения фармацевтические композиции можно готовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом, с подведенным рН стерильном солевом растворе или предпочтительно в виде растворов в изотоническом, с подведенным рН стерильном солевом растворе, с или без консерванта, такого как бензилалконий хлорид. Альтернативно для офтальмических применений фармацевтические композиции можно готовить в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции по данному изобретению также можно вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают с использованием способов, хорошо известных в области приготовления фармацевтических препаратов, и можно получить в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, веществ, способствующих всасыванию для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Вышеописанные композиции особенно пригодны для терапевтических применений, относящихся к опосредуемому IL-1 заболеванию, опосредуемому апоптозом заболеванию, воспалительному заболеванию, аутоиммунному заболеванию, деструктивному заболеванию костей, пролиферативному заболеванию, инфекционному заболеванию, дегенеративному заболеванию, заболеванию, связанному с гибелью клеток, или различными формами заболевания печени. Такие заболевания включают относящиеся к ревматологии и аутоиммунитету, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, остеопороз, системная красная волчанка, склеродерма, хронический тиреоидит, болезнь Граве, тяжелая псевдопаралитическая миастения, аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, юношеский ревматоидный артрит, подагра, синдром Бехчета, синдром Стилла, синдром активации макрофагов и саркоидоз; к аутовоспалительным синдромам, таким как связанные с криопирином периодические синдромы (включая синдром Макл-Веллса, семейную холодовую крапивницу, хронический младенческий неврологический кожный и суставной синдром (а.к.а. мультисистемное воспалительное заболевание у новорожденных), семейная средиземноморская лихорадка, связанный с TNFR1 периодический синдром (TRAPS), синдром периодической лихорадки с высоким уровнем IgD (HIDS) и синдром Блау; к дерматологическим заболеваниям, таким как псориаз, атопический дерматит, рубцы, алоpecia, угри обыкновенные и пузырьчатка; к респираторным заболеваниям, таким как астма, респираторный дистресс-синдром взрослых, кистозный фиброз, эмфизема, хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких и идиопатический фиброз легких; к заболеваниям внутренних органов, таким как воспалительный перитонит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, аутоиммунный гастрит, связанная с *H. pylori* язва желудка и двенадцатиперстной кишки, диабет, панкреатит, гломерулонефрит, хронический активный гепатит, элементарное заболевание, связанное с чрезмерным потреблением алкоголя, заболевание почек, поликистоз почек, ожоги, органный апоптоз после ожогов, геморрагический шок, недостаточность органов (например, печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность и острая дыхательная недостаточность) и эндометриоз; к трансплантатам, таким как заболевание трансплантат против хозяина (GVHD) и отторжение трансплантата; к онкологическим заболеваниям, таким как лейкемия и связанные заболевания, миелодиспластический синдром, связанное со множественной миеломой заболевание костей, острая

миелогенная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия, метастазирующая меланома, саркома Капоши и множественная миелома; к сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как хроническое заболевание сердца, острое заболевание сердца, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, застойное заболевание сердца, атеросклероз, искусственный анастомоз коронарной артерии (CABG), и острый коронарный синдром; к заболеваниям центральной и периферической нервной системы, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Кеннеди, болезнь Приона, церебральная ишемия, эпилепсия, спинальная мышечная атрофия, амиотрофический боковой склероз, множественный склероз, связанный с ВИЧ-инфекцией энцефалит, травма головного мозга, травма спинного мозга, неврологическое нарушение в результате инсульта, диабетическая нейропатия и острая и хроническая боль; к офтальмологическим заболеваниям, таким как увеит, нарушения сетчатки, диабетическая ретинопатия, глаукома и кератит; к инфекционным заболеваниям, таким как вирусное заболевание, сепсис, септический шок, шигеллез, гепатит В, гепатит С, гепатит G, желтая лихорадка, лихорадка Денге, японский энцефалит, ВИЧ-инфекция, туберкулез, менингит, инфекция, вызванная бактериями *Pseudomonas*, и инфекция, вызванная *Acinetobacter*; и к другим нарушениям, таким как старение. Соединения и композиции также пригодны для лечения осложнений, связанных с искусственным анастомозом коронарной артерии. Количество соединения в вышеуказанных композициях должно быть достаточным для того, чтобы вызвать детектируемое ослабление тяжести заболевания или активности каспазы и/или апоптоза клеток, определяемых любым из тестов, известных в данной области.

В другом варианте осуществления изобретения в композицию по данному изобретению может быть дополнительно включено другое терапевтическое средство. Такие средства включают, но не ограничиваются, тромболитические средства, такие как активатор тканевого плазминогена и стрептокиназа. В случае, когда используется второе средство, то второе средство можно вводить в виде отдельной лекарственной формы или в виде части одной лекарственной формы с соединениями или композициями по данному изобретению. Следовательно, данное изобретение относится к комбинированному препарату для одновременного, раздельного или последовательного применения.

Дозы соединений-ингибиторов протеазы, описанных в описании, в пределах примерно от 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела в день, предпочтительно в пределах примерно от 0,5 до примерно 75 мг/кг массы тела в день являются пригодными для монотерапии в целях профилактики и лечения заболевания, связанного с активностью каспазы и/или апоптозом.

Как правило, фармацевтические композиции по данному изобретению необходимо вводить примерно от 1 до примерно 5 раз в день или альтернативно в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно проводить для длительной или кратковременной терапии. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с носителями, для обеспечения разовой лекарственной формы будет варьировать в зависимости от хозяина, который подвергается лечению, и конкретного пути введения. Типичный препарат будет содержать примерно от 5% до примерно 95% активного соединения (мас./мас.). Предпочтительно такие препараты содержат примерно от 20% до примерно 80% активного соединения.

Когда композиции по данному изобретению содержат комбинацию соединения формулы (I) и одно или более дополнительных терапевтических или

профилактических средств, то соединение и дополнительное средство должны находиться в дозе в пределах примерно от 10 до 100% и более, предпочтительно в пределах примерно от 10 до 80% от дозы, обычно используемой для введения при монотерапии.

Следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости выделения, комбинации препаратов и решения лечащего врача и тяжести конкретного заболевания, которое лечат. Количество активных ингредиентов будет также зависеть от конкретного соединения и другого терапевтического средства, если оно присутствует, в композиции.

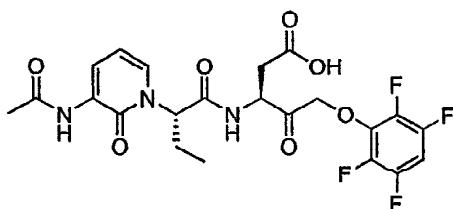
В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего одним из вышеуказанных заболеваний, включающему стадию введения указанному млекопитающему фармацевтически приемлемой композиции, описанной выше. В данном варианте осуществления, если пациенту вводят другое терапевтическое средство или ингибитор каспазы, то их можно вводить вместе с соединением по данному изобретению в одной разовой лекарственной форме или в отдельной лекарственной форме. При введении в отдельной лекарственной форме другой ингибитор каспазы или средство можно вводить перед, в то же время или после введения фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение по данному изобретению.

Для более полного понимания настоящего изобретения ниже приводятся препаративные и аналитические примеры. Данные примеры представлены только для иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1

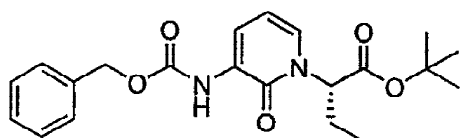
(S,S)-3-[2-(3-Ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Способ А:

Трет-бутиловый эфир

(S)-2-(3-бензилоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты



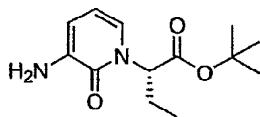
К охлажденному (0°C) раствору (R)-трет-бутилгидроксibuтирата (1,03 г, 6,43 ммоль) в дихлорметане (25 мл) медленно добавляли 2,6-лутидин (1,38 г, 12,9 ммоль) и затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,45 г, 12,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем распределяли между

трет-бутилметиловым эфиром (150 мл) и водным раствором 1М HCl (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором соли (30 мл), высушивали (натрий сульфат), фильтровали и концентрировали с получением трифлата в виде светло-коричневого масла.

К раствору бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты (P. Warner et al., J. Med. Chem., 37, 19, 1994, 3090-3099) (1,73 г, 7,07 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 257 мг, 6,43 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь медленно переносили с помощью канюли в раствор трифлата, приготовленного выше, в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и гасили водным раствором хлорида аммония (10 мл). Большую часть растворителя выпаривали и остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой промывали насыщенным раствором соли (30 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (смесь 10% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,48 г, 100%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,92 (3H, т), 1,45 (9H, с), 1,94 (1H, м), 2,25 (1H, м), 5,23 (2H, с), 5,47 (1H, дд), 6,32 (1H, т), 7,01 (1H, д), 7,32-7,43 (5H, м), 7,92 (1H, с), 8,06 (1H, ушир.д).

Способ В:

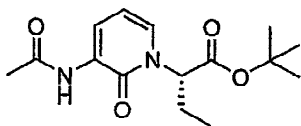
Трет-бутиловый эфир (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты



К раствору трет-бутилового эфира (S)-2-(3-бензилоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты (2,48 г, 6,43 ммоль) в смеси MeOH (15 мл) и EtOAc (15 мл) добавляли 10% Pd/C (250 мг). Смесь дегазировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин в атмосфере водорода (баллонное давление). Реакционную смесь фильтровали через короткий пад силикагеля, который затем промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,62 г, 100%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,91 (3H, т), 1,44 (9H, с), 1,91 (1H, м), 2,21 (1H, м), 4,24 (2H, ушир.с), 5,50 (1H, дд), 6,11 (1H, т), 6,53 (1H, д), 6,77 (1H, д).

Способ С:

Трет-бутиловый эфир (S)-2-(3-ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты

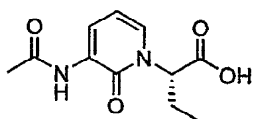


К охлажденному (0°C) раствору трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты (500 мг, 1,98 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (220 мг, 2,18 ммоль) с последующим добавлением ангидрида уксусной кислоты (202 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем распределяли

между EtOAc и водным 1M раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли (30 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали
 5 флэш-хроматографией (смесь 40% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (569 мг, 97%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,87 (3H, т), 1,40 (9H, с), 1,91 (1H, м), 2,13 (3H, с), 2,19 (1H, м), 5,38 (1H, дд), 6,26 (1H, т), 6,99 (1H, д), 8,33 (1H, д), 8,43 (1H, ушир.с).

10 Способ D:

(S)-2-(3-Ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляная кислота



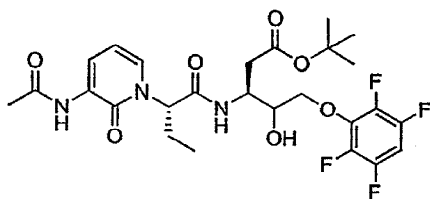
Раствор трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты (569 мг, 1,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и
 20 полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вновь растворяли в дихлорметане. Данную манипуляцию повторяли несколько раз для удаления избытка трифторуксусной кислоты. Полученное твердое вещество
 25 успендировали в диэтиловом эфире, фильтровали и еще промывали диэтиловым эфиром. Затем твердое вещество высушивали до постоянной массы в вакууме. Это давало указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (327 мг, 71%); ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 0,78 (3H, т), 2,02-2,17 (5H, м), 4,98 (1H, дд), 6,29 (1H, т), 7,35 (1H, д), 8,21 (1H, д), 9,30 (1H, с), 13,07 (1H, ушир.с).

30 Способ E:

Трет-бутиловый эфир

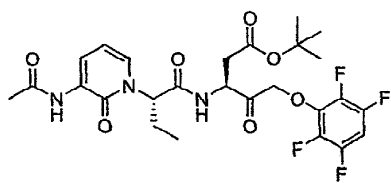
(S,S)-3-[2-(3-ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-гидрокси-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты



40 Перемешиваемую смесь (S)-2-(3-ацетиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты (100 мг, 0,42 ммоль), трет-бутилового эфира 3-амино-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)-4-гидроксипентановой кислоты (163 мг, 0,462 ммоль), NOBt (62 мг, 0,462 ммоль), DMAP (56 мг, 0,462 ммоль) и ТГФ (5 мл) охлаждали
 45 до 0°C, затем добавляли EDC (89 мг, 0,462 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (смесь 50-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (221 мг, 92%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,88-0,93 (3H, м), 1,37-1,38 (9H, 2с), 1,86-1,96 (1H, м), 2,15-2,25 (4H, м), 2,55-2,71 (2H, м), 3,70-4,64 (5H, м), 5,30-5,39 (1H, м), 6,30-6,35 (1H, м), 6,75-6,86 (1H, м), 7,17-7,31 (2H, м), 8,31-8,47 (2H, м).

50 Способ F:

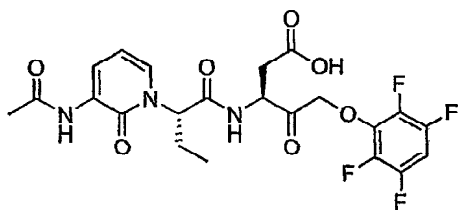
Трет-бутиловый эфир
(S,S)-3-[2-(3-ацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты



Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира
(S,S)-3-[2-(3-ацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-гидрокси-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты (221 мг, 0,385 ммоль) в безводном DCM (10 мл) обрабатывали 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1Н)оном (212 мг, 0,5 ммоль) при 0°C. Полученную смесь выдерживали при 0°C в течение 2 ч, разбавляли этилацетатом, затем выливали в смесь насыщенный водный раствор бикарбоната натрия - насыщенный водный раствор тиосульфата натрия 1:1. Органический слой удаляли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали (сульфат магния) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (смесь 50-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (187 мг, 85%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,93 (3H, т), 1,36 (3H, с), 1,95 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,25 (1H, м), 2,73 (2H, дд), 2,89 (1H, дд), 4,91 (1H, м), 5,04-5,17 (2H, м), 5,47 (1H, м), 6,34 (1H, т), 6,80 (1H, м), 7,19 (1H, м), 7,68 (1H, д), 8,36-8,41 (2H, м).

Способ G:

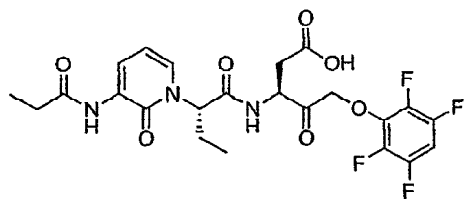
(S,S)-3-[2-(3-Ацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Раствор трет-бутилового эфира
(S,S)-3-[2-(3-ацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты (187 мг, 0,327 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вновь растворяли в дихлорметане. Данную манипуляцию повторяли несколько раз для удаления избытка трифторуксусной кислоты. Полученное твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире, фильтровали и еще промывали диэтиловым эфиром. Затем твердое вещество высушивали до постоянной массы в вакууме. Это давало указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (138 мг, 82%); ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,78 (3H, т), 1,87-2,13 (5H, м), 2,56-2,78 (2H, м), 4,62 (1H, м), 5,18-5,29 (2H, м), 5,40 (1H, м), 6,28 (1H, т), 7,37 (1H, д), 7,53-7,66 (1H, м), 8,17-8,21 (1H, м), 8,92 (1H, д), 9,21 (1H, с), 12,51 (1H, ушир.с); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -156,9, -141,1; M+H 516,2, M-H 514,2.

Пример 2

(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

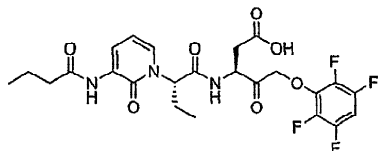


Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и ангидрида пропионовой кислоты по способам С-Г; белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1584, 1642, 1662, 1717, 1749 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,78 (3H, т), 1,04 (3H, т), 1,88-2,11 (2H, м), 2,43 (2H, кв), 2,59 (1H, д), 2,75 (1H, дд), 4,61 (1H, м), 5,18-5,29 (2H, 2дд), 5,40 (1H, м), 6,29 (1H, т), 7,37 (1H, д), 7,58 (1H, м), 8,22 (1H, д), 8,91 (1H, д), 9,08 (1H, с), 12,50 (1H, ушир.с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -140,8, -141,1, -156,8, -157,0; М+Н 530,2, М-Н 528,3.

Пример 3

(S,S)-3-[2-(3-Бутириламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

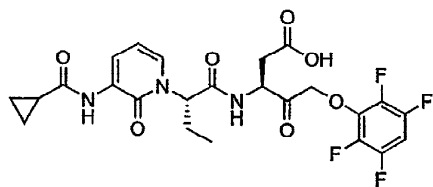


Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и бутирилхлорида по способам С-Г; бежевое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1659, 1645, 1509, 1490 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,76-0,80 (3H, м), 0,88 (3H, т), 1,53-1,58 (2H, м), 1,88-1,93 (1H, м), 2,01-2,09 (1H, м), 2,37-2,41 (2H, м), 2,59 (1H, дд), 2,70-2,81 (1H, м), 4,59-4,63 (1H, м), 5,20-5,25 (2H, м), 5,38-5,50 (1H, 2 Ч м), 7,36-7,38 (1H, м), 7,55-7,61 (1H, м), 8,21-8,23 (1H, м), 8,61-8,92 (1H, 3 $\times$ д), 9,06-9,10 (1H, м), 12,49 (1H, ушир.с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,1, -156,9, -157,0; М+Н 544,3, М-Н 542,3.

Пример 4

(S,S)-3-{2-[3-(Циклопропанкарбониламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



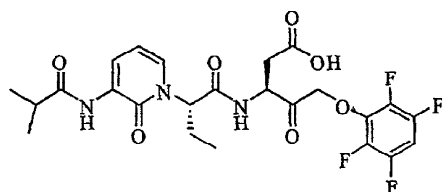
Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и циклопропанкарбонилхлорида по способам С-Г; белое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,74-0,82 (7H, м), 1,93 (1H, м), 2,07 (1H, м), 2,17 (1H, м), 2,59 (1H, д), 2,75 (1H, дд), 4,62 (1H, м), 5,19-5,30 (2H, 2дд), 5,41 (1H, м), 6,27 (1H, т), 7,37

(1H, д), 7,57 (1H, м), 8,17 (1H, д), 8,92 (1H, д), 9,49 (1H, с), 12,51 (1H, ушир.с); М+Н 542,2, М-Н 540,3.

Пример 5

(S,S)-3-[2-(3-Изобутириламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

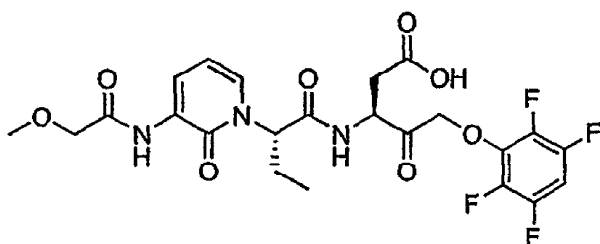


Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и изобутирилхлорида по способам С-Г; белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1664, 1517, 1491 см⁻¹; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,75-1,85 (3H, м), 1,05 (6H, д), 1,9-2,1 (2H, м), 2,6-2,9 (3H, м), 4,55-4,62 (1H, м), 5,2-5,35 (2H, м), 5,4-5,43 (1H, м), 6,25 (1H, т), 7,4-7,45 (1H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 8,2-8,24 (1H, м), 8,8-9,0 (2H, м); М+Н 544,3, М-Н 542,3.

Пример 6

(S,S)-3-{2-[3-(2-Метоксиацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

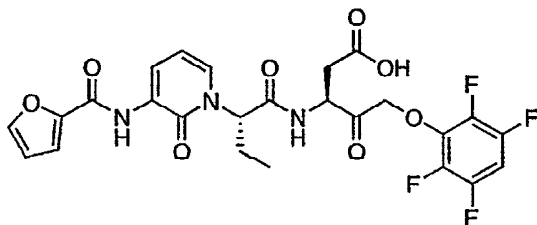


Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и метоксиацетилхлорида по способам С-Г; розовое твердое вещество; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,75-0,80 (3H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,02-2,10 (1H, м), 2,56-2,63 (1H, м), 2,72-2,79 (1H, м), 3,37-3,40 (3H, м), 4,00-4,03 (2H, м), 4,53-4,65 (1H, м), 5,13-5,46 (3H, м), 6,32-6,35 (1H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,51-7,66 (1H, м), 8,21-8,26 (1H, м), 8,92-8,98 (1H, м), 9,12-9,17 (1H, м), 12,51 (1H, ушир.с); М+Н 546,2, М-Н 544,2.

Пример 7

(S,S)-3-(2-{3-[(Фуран-2-карбонил)амино]-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



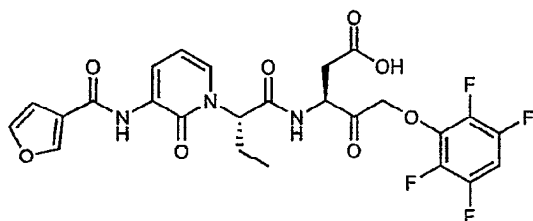
Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и 2-фууроилхлорида по способам С-Г; белое твердое вещество; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,81 (3H, м),

1,95 (1H, м), 2,09 (1H, м), 2,60 (1H, дд), 2,77 (1H, дд), 4,61 (1H, м), 5,19-5,29 (2H, м), 5,42 (1H, м), 6,39 (1H, т), 6,74 (1H, м), 7,30 (1H, м), 7,46-7,58 (2H, м), 7,95 (1H, м), 8,27 (1H, д), 8,98 (1H, д), 9,16 (1H, с), 12,50 (1H, ушир.с); M+H 568,3, M-H 566,3.

Пример 8

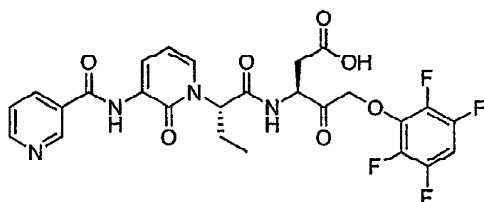
(S,S)-3-(2-{3-[(Фуран-3-карбонил)амино]-2-оксо-2H-пиридин-1-ил}бутириламино)-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и 3-фурилхлорида по способам C-G; не совсем белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1748, 1711, 1663, 1640, 1583, 1517, 1488 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,80 (3H, м), 1,90-2,20 (2H, м), 2,60-2,90 (2H, м), 4,65 (1H, м), 5,10-5,60 (3H, м), 6,40 (1H, т), 6,95 (1H, м), 7,40-7,65 (2H, м), 7,85 (1H, с), 8,20 (1H, м), 8,50 (1H, м), 8,90-9,20 (2H, м); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -141,0, -156,8; M+H 568,2, M-H 566,3.

Пример 9

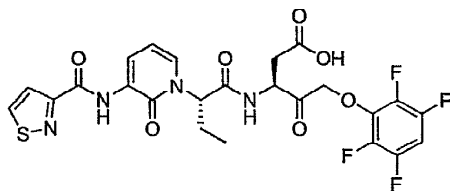
(S,S)-4-Оксо-3-(2-{2-оксо-3-[(пиридин-3-карбонил)амино]-2H-пиридин-1-ил}бутириламино)-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и 3-пиридинкарбонилхлорида по способам C-G (выделена в виде соли TFA); желтое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1745, 1678, 1650, 1517, 1488; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,80 (3H, м), 1,90-2,30 (2H, м), 2,50-2,90 (2H, м), 4,65 (1H, м), 5,10-5,65 (3H, м), 6,45 (1H, т), 7,40-7,80 (3H, м), 8,10-8,40 (2H, м), 8,85 (1H, с), 8,90-9,20 (2H, м), 9,65 (1H, м); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -141,0, -156,8; M+H 579,2, M-H 577,3.

Пример 10

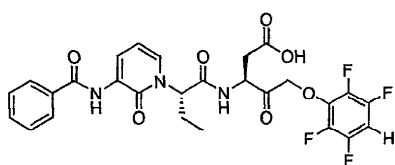
(S,S)-3-(2-{3-[(Изотиазол-3-карбонил)амино]-2-оксо-2H-пиридин-1-ил}бутириламино)-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и 3-изотиазолкарбонилхлорида по способам C-G; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1678, 1649, 1516, 1493 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,85 (3H, м), 1,85-2,30 (2H, м), 2,50-2,90 (2H, м), 4,20-4,70 (1H, 2м), 5,10-5,60 (3H, м), 6,45 (1H, т), 7,40-7,70 (2H, м), 7,95 (1H, м), 8,40 (1H, д), 8,95-9,15 (1H, 2м), 9,30 (1H, д), 10,00 (1H, 2с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -141,0, -156,9; М+Н 585,1, М-Н 583,2.

Пример 11

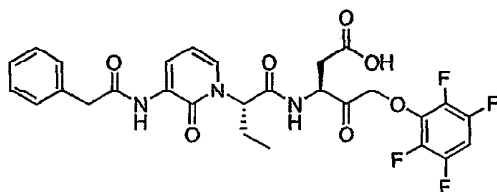
(S,S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и бензоилхлорида по способам C-G; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1645, 1509, 1490 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,79-0,85 (3H, м), 1,95-1,99 (1H, м), 2,06-2,10 (1H, м), 2,60 (1H, дд), 2,77 (1H, дд), 4,59-4,63 (1H, м), 5,25 (2H, м), 5,42-5,55 (1H, м), 6,38-6,42 (1H, м), 7,51-7,62 (5H, м), 7,89-7,91 (2H, м), 8,27-8,31 (1H, м), 8,69-8,99 (1H, м), 9,28 (1H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,0, -156,9, -157,0; М+Н 578,2, М-Н 576,2.

Пример 12

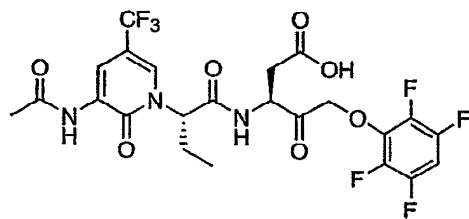
(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2H-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и фенилацетилхлорида по способам C-G; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1659, 1635, 1519 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,77 (3H, т), 1,85-1,96 (1H, м), 2,03-2,07 (1H, м), 2,59 (1H, дд), 2,71-2,77 (1H, м), 3,79 (2H, с), 4,61-4,66 (1H, м), 5,16-5,29 (2H, м), 5,35-5,44 (1H, м), 6,28 (1H, т), 7,24-7,39 (6H, м), 7,52-7,67 (1H, м), 8,19-8,21 (1H, м), 8,61-8,92 (1H, м), 9,28 (1H, ушир.с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,0, -156,90, -157,0; М+Н 592,2, М-Н 590,2.

Пример 13

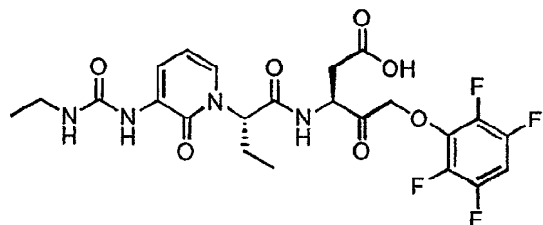
(S,S)-3-[2-(3-Ацетиламино-2-оксо-5-трифторметил-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-5-трифторметил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты по способам А-Г; белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1659, 1514 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,79 (3H, т), 2,07-2,33 (5H, м), 2,59-2,79 (2H, м), 4,59-4,63 (1H, м), 5,18-5,29 (2H, м), 5,41-5,45 (1H, м), 7,55-7,62 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,41-8,43 (1H, м), 9,04 (1H, д), 9,61-9,63 (1H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -61,4, -140,7, -141,1, -156,8-156,9, -157,02, -157,1; M^+H 584,2, M^-H 582,2.

Пример 14

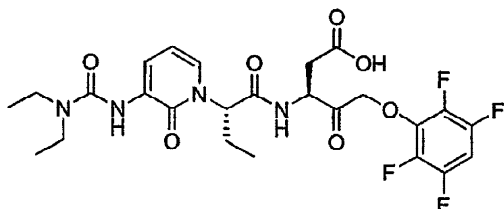
(S,S)-3-{2-[3-(3-Этилуреидо)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и этилизоцианата по способам С-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1664, 1645, 1550, 1493, 1208 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,80 (3H, т), 1,05 (3H, т), 1,80-2,20 (2H, м), 2,50-2,85 (2H, м), 3,15 (2H, м), 4,65 (1H, м), 5,25 (2H, дд), 5,40 (1H, м), 6,25 (1H, т), 7,15 (1H, с), 7,25 (1H, д), 7,60 (1H, м), 8,05 (1H, м), 8,20 (1H, с), 8,95 (1H, д); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -141,1, -156,9; M^+H 545,2, M^-H 543,2.

Пример 15

(S,S)-3-{2-[3-(3,3-Диэтилуреидо)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Способ Н:

К охлажденному (0°C) раствору трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты (400 мг, 1,59 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,254 мл, 1,82 ммоль). Данный раствор

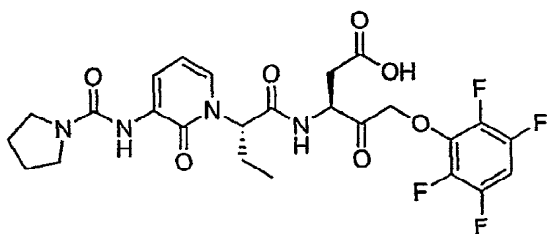
добавляли по каплям к раствору дифосгена (0,11 мл, 0,91 ммоль) в дихлорэтано (7 мл) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин и затем распределяли между EtOAc и водным 1М раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, 5
высушивали (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением изоцианата в виде коричневого масла.

К охлажденному (0°C) раствору изоцианата, полученного выше (244 мг, 0,79 ммоль), в дихлорэтано (4 мл) добавляли триэтиламин (0,122 мл, 0,87 ммоль) с 10
последующим добавлением диэтиламина (0,082 мл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем распределяли между EtOAc и водным 1М раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и упаривали с 15
получением коричневого маслянистого остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (смесь 50% этилацетат/гексан) с получением диэтилмочевины в виде бесцветного масла.

Данное промежуточное соединение использовали в последовательности реакций, описанной в способах D-G, с получением указанного в заголовке соединения; розовое 20
твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1640, 1512, 1213 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 0,75-0,95 (3H, м), 1,10-1,40 (6H, м), 1,90-2,25 (2H, м), 2,60-2,90 (2H, м), 3,30-3,50 (4H, м), 4,75 (1H, м), 5,10-5,60 (3H, м), 6,35 (1H, т), 7,30 (1H, м), 7,75 (1H, м), 7,80 (1H, м), 8,05 (1H, м), 8,95-9,05 (1H, м); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO, с развязкой от 25
протонов) δ -141,0, -156,9; M+H 573,3, M-H 571,2.

Пример 16

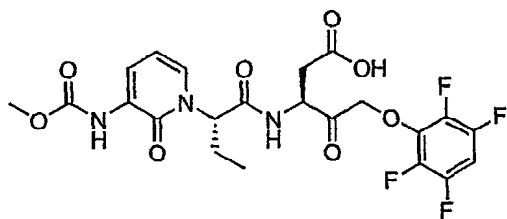
(S,S)-4-Оксо-3-(2-{2-оксо-3-
[(пирролидин-1-карбонил)амино-2H-пиридин-1-ил]бутирамино)-5-
2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира
(S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и пирролидина по способам 40
H, D-G; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1650, 1593, 1512, 1489, 1208 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 0,80 (3H, м), 1,80-2,20 (6H, м), 2,60-2,90 (2H, м), 3,30-3,50 (4H, м), 4,60-4,75 (1H, м), 5,10-5,50 (3H, м), 6,30 (1H, т), 7,35 (1H, м), 7,50-7,75 (2H, м), 8,00 (1H, м), 8,85-8,95 (1H, м); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO, с 45
развязкой от протонов) δ -141,1, -156,9; M+H 571,3, M-H 569,3.

Пример 17

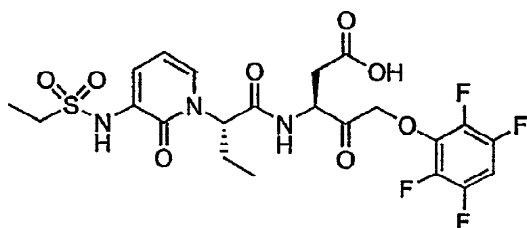
(S,S)-3-[2-[3-Метоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил]бутирамино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и метилхлорформиата по способам C-G; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1644, 1661, 1709 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,81 (3H, м), 1,95 (1H, м), 2,09 (1H, м), 2,50-2,98 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,20-5,50 (4H, м), 6,31 (1H, м), 7,40 (1H, м), 7,59 (1H, м), 7,82 (1H, м), 8,20 (1H, с), 8,55-9,00 (1H, д); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,0, -141,1, -156,80, -156,9, -157,0, -157,1; M+H 532,3, M-H 530,3.

Пример 18

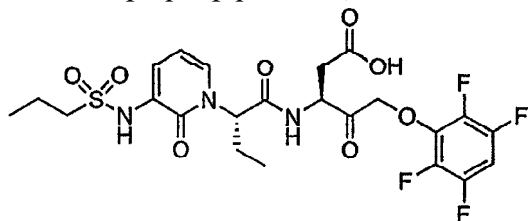
(S,S)-3-[2-[3-Этансульфониламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил]бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и этансульфонилхлорида по способам C-G; розовое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,74-0,82 (3H, м), 1,17-1,25 (3H, м), 1,85-2,10 (2H, м), 2,54-2,79 (2H, м), 3,09-3,15 (2H, м), 4,58-4,68 (1H, м), 5,13-5,38 (2H, м), 6,26-6,31 (1H, м), 7,34-7,38 (1H, м), 7,51-7,73 (2H, м), 8,72-8,76 (1H, м), 8,89-8,97 (1H, м), 12,51 (1H, ушир.с); M+H 566,2, M-H 564,2.

Пример 19

(S,S)-4-Оксо-3-[2-[2-оксо-3-(пропан-1-сульфониламино)-2H-пиридин-1-ил]бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

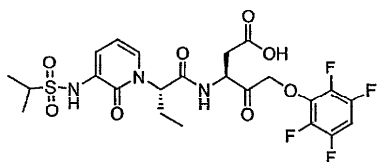


Получали из трет-бутилового эфира (S)-2-(3-амино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты и пропансульфонилхлорида по способам C-G; розовое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,74-0,82 (3H, м), 0,88-0,94 (3H, м), 1,63-1,74 (2H, м), 1,85-2,10 (2H, м), 2,56-2,79 (2H, м), 3,06-3,13 (2H, м), 4,58-4,68 (1H, м), 5,13-5,40 (2H, м), 6,26-6,31 (1H, м), 7,34-7,37 (1H, м), 7,50-7,62 (2H, м), 8,71-8,75 (1H, м), 8,90-8,97 (1H, м), 12,53 (1H, ушир.с); M+H 580,3, M-H 578,3.

Пример 20

(S,S)-4-Оксо-3-[2-

[2-оксо-3-(пропан-2-сульфониламино)-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

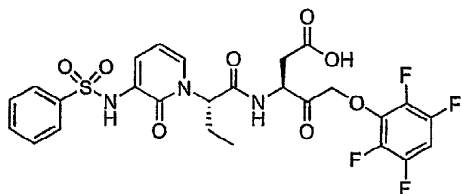


Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и изопропилсульфонилхлорида с использованием способов, аналогичных С-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1645, 1518 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 1,7-1,8 (3H, м), 1,18-1,25 (6H, м), 1,85-2,05 (2H, м), 2,55-2,8 (2H, м), 3,2-3,3 (1H, м), 4,52-4,62 (1H, м), 5,15-5,32 (3H, м), 5,4-5,43 (1H, м), 6,25 (1H, т), 7,3-7,35 (1H, м), 7,45-7,6 (2H, м), 8,6-8,7 (1H, м), 8,9-9,0 (1H, м); М+Н 580,2, М-Н 578,2.

Пример 21

(S,S)-3-[2-(3-Бензолсульфониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



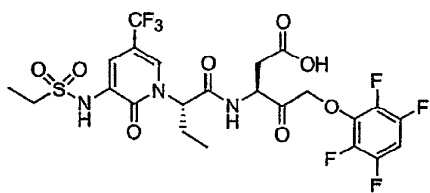
Получали из трет-бутилового эфира

(S)-2-(3-амино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)масляной кислоты и бензолсульфонилхлорида по способам С-Г; розовое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,55-0,66 (3H, м), 1,72-1,84 (1H, м), 1,91-2,01 (1H, м), 2,53-2,61 (1H, м), 2,68-2,76 (1H, м), 4,54-4,63 (1H, м), 5,06-5,32 (2H, м), 6,20-6,25 (1H, м), 6,98-7,86 (9H, м), 8,84-8,90 (1H, м), 9,40-9,45 (1H, м), 12,51 (1H, ушир.с); М+Н 614,1, М-Н 612,1.

Пример 22

(S,S)-3-[2-

(3-Этансульфониламино-2-оксо-5-трифторметил-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

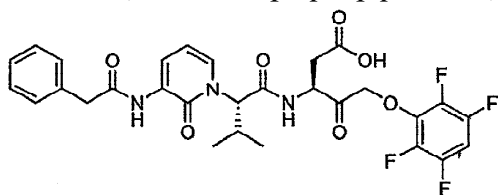


Получали из бензилового эфира

(2-оксо-5-трифторметил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты по способам А-Г; не совсем белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1664, 1519 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,78-0,87 (3H, м), 1,18-1,23 (3H, м), 1,99-2,14 (2H, м), 2,55-2,80 (2H, м), 3,19-3,25 (2H, м), 4,54-4,66 (1H, м), 5,20-5,30 (2H, м), 5,35-5,45 (1H, м), 7,47 (1H, м), 7,55-7,71 (1H, м), 8,01 (1H, с), 9,05 (1H, м), 9,31 (1H, с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -63,11, -139,6, -157,1, -157,2; М+Н 634,1, М-Н 632,1.

Пример 23

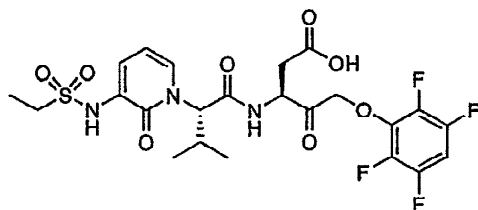
(S,S)-3-[3-Метил-2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1644, 1683, 1740, 1791 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,6 (3H, м), 1,0 (3H, м), 2,2-2,3 (1H, м), 2,5-3,0 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 4,1-5,4 (4H, м), 6,2-6,3 (1H, м), 7,2-7,4 (5H, м), 7,5-7,7 (2H, м), 8,1-8,2 (1H, м), 8,7-9,2 (2H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,0, -156,8, -157,0, -157,2; М+Н 606,3, М-Н 604,3.

Пример 24

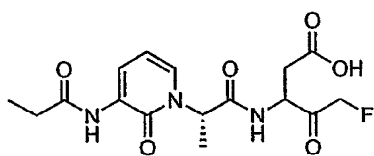
(S,S)-3-[2-(3-Этансульфониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-3-метилбутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты по способам А-Г; не совсем белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1595, 1646, 1682, 1742, 1789 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,7 (3H, м), 0,9-1,0 (3H, м), 1,2 (3H, м), 2,3 (1H, м), 2,6-3,0 (2H, м), 3,1 (2H, м), 4,1-5,4 (4H, м), 6,3 (1H, м), 7,3 (1H, м), 7,5-7,7 (2H, м), 8,7-9,2 (2H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -140,6, -141,0, -156,7, -157,0, -157,1; М+Н 580,2, М-Н 578,3.

Пример 25

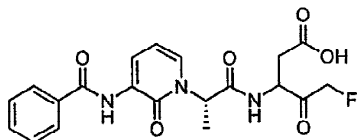
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1643, 1658, 1711, 1740 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 1,0-1,2 (3H, м), 1,4-1,6 (3H, м), 2,4-3,2 (4H, м), 4,2-4,6 (1,5H, м), 5,0-5,6 (2,5H, м), 6,3 (1H, м), 7,3 (1H, м), 8,2 (1H, м), 8,3-8,8 (1H, м), 9,1 (1H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,8, -226,9, -230,6, -231,4, -232,7, -232,8; М+Н 370,4, М-Н 368,3.

Пример 26

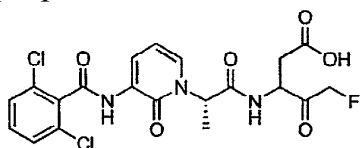
(S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]-5-фтор-4-оксопентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1523, 1644 см⁻¹; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,6 (3Н, м), 2,5-3,2 (2Н, м), 4,2-4,7 (1,5Н, м), 5,0-5,6 (2,5Н, м), 6,4 (1Н, м), 7,4-7,6 (3Н, м), 7,9 (2Н, м), 8,3 (1Н, м), 8,5-8,9 (1Н, м), 9,3 (1Н, м); ¹⁹Ф ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,8, -230,4, -231,3, -232,8, -232,9; М+Н 418,3, М-Н 416,3.

Пример 27

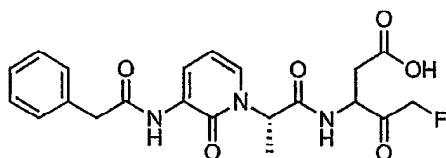
(S)-3-{2-[3-(2,6-Дихлорбензоиламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]пропиониламино}-5-фтор-4-оксопентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1521, 1646 см⁻¹; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,5-1,6 (3Н, м), 2,5-3,2 (2Н, м), 4,2-4,7 (1,5Н, м), 5,0-5,5 (2,5Н, м), 6,3-6,4 (1Н, м), 7,4-7,5 (3Н, м), 8,3 (1Н, м), 8,5-8,9 (1Н, м), 10,2 (1Н, м); ¹⁹Ф ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,8, -230,6, -231,4, -232,8, -232,9; М+Н 486,3, М-Н 484,3.

Пример 28

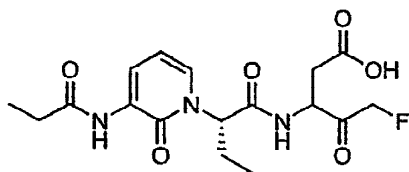
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1524,2, 1652,4 см⁻¹; ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 1,5 (3Н, м), 2,5-3,2 (2Н, м), 3,8 (2Н, м), 4,2-4,7 (1,5Н, м), 5,0-5,5 (2,5Н, м), 6,3 (1Н, м), 7,2-7,4 (6Н, м), 8,2 (1Н, м), 8,4-8,9 (1Н, м), 9,3 (1Н, м); ¹⁹Ф ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,8, -230,6, -231,5, -232,8, -232,9; М+Н 432,3, М-Н 430,3.

Пример 29

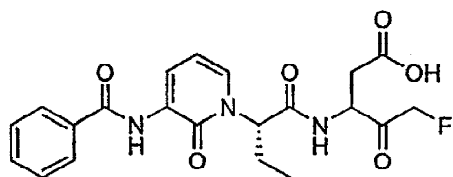
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1644, 1585, 1518, 1214 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,8-0,9 (3H, м), 1,05 (3H, т), 1,9-2,1 (2H, м), 2,4-2,5 (2H, м), 2,6-2,95 (2H, м), 4,2-4,5 (2H, м), 5,1-5,5 (3H, м), 6,3-6,35 (1H, м), 7,4-7,45 (1H, м), 8,2-8,25 (1H, м), 8,8-8,9 (1H, м), 9,1-9,15 (1H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -232,6; М+Н 384,3, М-Н 382,3.

Пример 30

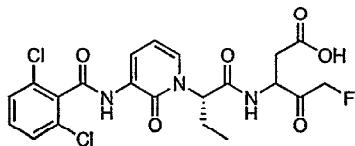
(S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]-5-фтор-4-оксопентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1643, 1522, 1204 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,75-0,85 (3H, м), 1,9-2,2 (2H, м), 2,6-2,9 (2H, м), 4,3-4,7 (2H, м), 5,1-5,6 (2H, м), 6,4-6,5 (1H, м), 7,5-7,85 (4H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 8,3-8,4 (1H, м), 8,85-8,95 (1H, м), 9,35 (1H, с); М+Н 432,3, М-Н 430,3.

Пример 31

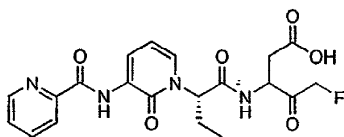
(S)-3-[2-[3-(2,6-Дихлорбензоиламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино]-5-фтор-4-оксопентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; белое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1682, 1645, 1580, 1516, 1216 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,8-0,9 (3H, м), 1,9-2,1 (2H, м), 2,6-2,85 (2H, м), 4,4-4,7 (2H, м), 5,1-5,5 (2H, м), 6,4-6,5 (1H, м), 7,5-7,6 (4H, м), 8,33-8,38 (1H, м), 8,85-8,95 (1H, м), 9,15-9,25 (1H, с), М+Н 500,3, М-Н 498,3.

Пример 32

(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-{2-оксо-3-[(пиридин-2-карбонил)амино]-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)пентановая кислота



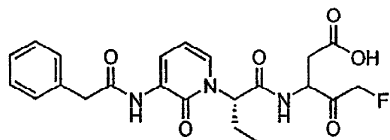
Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой

кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; кремовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1685, 1644, 1521 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,81-0,86 (3H, м), 1,90-2,05 (1H, м), 2,06-2,19 (1H, м), 2,54-2,90 (2H, м), 4,58-4,72 (1H, м), 5,07-5,31 (2H, м), 5,42-5,57 (1H, м), 6,40-6,44 (1H, м), 7,47-7,49 (1H, м), 6,68-7,72 (1H, м), 8,09-8,11 (1H, м), 8,18 (1H, д), 8,45-8,47 (1H, м), 8,73-8,75 (1H, м), 8,87 (1H, дд), 10,74 (1H, с), 12,45 (1H, ушир.с); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов)

δ -226,8, -230,4, -230,6, -231,0, -232,5, -232,6, -232,8, -232,9; М+Н 433,4, М-Н 431,4.

Пример 33

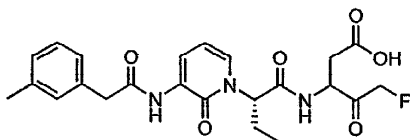
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2H-пиридин-1-ил)бутириламино]пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1644, 1672, 1742, 1785 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,7-0,8 (3H, м), 1,8-2,2 (2H, м), 2,5-3,2 (2H, м), 3,8 (2H, с), 4,2-4,7 (2H, м), 5,1-5,5 (2H, м), 6,3 (1H, м), 7,2-7,4 (6H, м), 8,2 (1H, м), 8,5-9,4 (2H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,7, -230,4, -231,2, -232,6, -232,6; М+Н 446,3, М-Н 444,3.

Пример 34

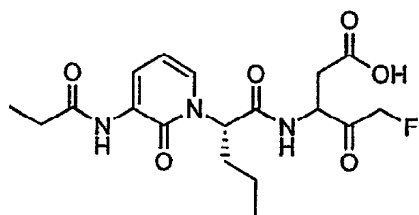
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-{2-[2-оксо-3-(2-м-толилацетиламино)-2H-пиридин-1-ил]бутириламино}пентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; коричневатое-желтое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1644, 1678 см^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,7-0,8 (3H, м), 1,8-2,2 (2H, м), 2,3 (3H, с), 2,5-3,2 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, с), 4,2-5,5 (4H, м), 6,3 (1H, м), 7,0-7,3 (4H, м), 7,4 (1H, м), 8,2 (1H, м), 8,5-8,9 (1H, м), 9,2-9,3 (1H, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,7, -230,4, -231,2, -232,6, -232,7; М+Н 460,3, М-Н 459,4.

Пример 35

(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2H-пиридин-1-ил)пентаноиламино]пентановая кислота

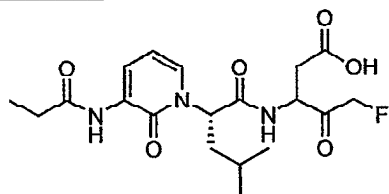


Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой

кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; белое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,85-0,95 (3Н, м), 1,0-1,1 (3Н, м), 1,1-1,17 (2Н, м), 1,9-2,0 (2Н, м), 2,4-2,5 (2Н, м), 2,6-2,90 (2Н, м), 4,5-4,65 (1Н, м), 5,1-5,5 (3Н, м), 6,3-6,35 (1Н, м), 7,4-7,43 (1Н, м), 8,2-8,23 (1Н, м), 8,8-8,9 (1Н, м), 9,05-9,1 (1Н, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -232,6; М+Н 398,4, М-Н 396,4.

Пример 36

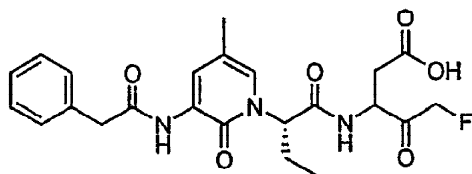
(S)-5-Фтор-3-[4-метил-2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)пентаноиламино]-4-оксопентановая кислота



Получали из бензилового эфира (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; розовое твердое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,85 (6Н, м), 1,05 (3Н, т), 1,30 (1Н, м), 1,70-2,10 (2Н, 2 $\times$ м), 2,30-3,00 (4Н, м), 4,60-4,80 (1Н, м), 5,05-5,40 (2Н, м), 5,65 (1Н, м), 6,35 (1Н, м), 7,45 (1Н, м), 8,25 (1Н, м), 8,95 (1Н, м), 9,15 (1Н, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -232,5; М+Н 412,3.

Пример 37

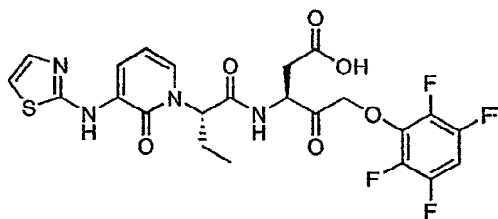
(S)-5-Фтор-3-[2-(5-метил-2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксопентановая кислота



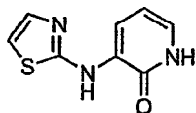
Получали из бензилового эфира (5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбаминовой кислоты и трет-бутилового эфира 3-амино-5-фтор-4-гидроксипентановой кислоты по способам А-Г; желтое твердое вещество; ИК-спектр (твердое вещество) 1654, 1741, 1785 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,7-0,8 (3Н, м), 1,8-2,2 (5Н, м), 2,5-3,2 (2Н, м), 3,8 (2Н, с), 4,2-5,5 (4Н, м), 7,1-7,4 (6Н, м), 8,1 (1Н, м), 8,4-8,9 (1Н, м), 9,2-9,4 (1Н, м); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО, с развязкой от протонов) δ -226,7, -226,7, -227,5, -230,5, -231,3, -232,6, -232,6, -233,4; М+Н 460,4, М-Н 458,4.

Пример 38

(S,S)-4-Оксо-{2-[2-оксо-3-(тиазол-2-иламино)-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановая кислота

**Способ I:**

3-(Тиазол-2-иламино)-1Н-пиридин-2-он

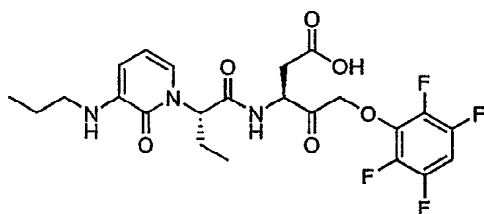


К раствору 3-амино-1Н-пиридин-2-она (2,0 г, 18,7 ммоль) в воде (2 мл) добавляли 15% раствор HCl (10 мл, 18 ммоль) с последующим добавлением тиоцианата аммония (1,5 г, 18 ммоль) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. При охлаждении промежуточная тиомочевина осаждалась в виде красно-коричневого твердого вещества. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали водой (5 мл). К раствору тиомочевины (1,3 г, 7,7 ммоль) в EtOH (20 мл) и воды (5 мл) добавляли хлорацетальдегид (2,3 мл, 16,4 ммоль) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. По охлаждении смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали 10% раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (1,43 г, 40%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,6 (1H, с), 6,45 (1H, т), 6,75 (1H, с), 7,05-7,10 (1H, м), 7,40-7,42 (1H, м), 8,35-8,5 (2H, м); М+Н 194,1, М-Н 192,1.

Данное промежуточное соединение использовали в последовательности реакций, описанной в способах А и В-Г с получением примера 38 в виде белого твердого вещества; ИК-спектр (твердое вещество) 1648, 1593, 1517, 1490 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 0,75-0,85 (3H, т), 1,9-2,2 (2H, м), 2,6-2,8 (2H, м), 4,6-4,7 (1H, м), 5,2-5,3 (2H, м), 5,35-5,45 (1H, м), 6,3-6,35 (1H, м), 6,96-6,98 (1H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,5-7,65 (1H, м), 8,4-8,43 (1H, м), 8,8-8,9 (1H, 2 × д), 9,9 (1H, ушир.с), 12,5 (1H, ушир.с); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO, с развязкой от протонов) δ -141,0, -156,9; М+Н 557,2, М-Н 555,2.

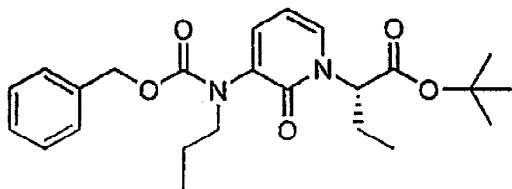
Пример 39

(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфеноксипентановая кислота

**Способ J:**

Трет-бутиловый эфир

(S)-2-[3-(бензилоксикарбонилпропиламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]масляной кислоты



К раствору трет-бутилового эфира (S)-2-(3-бензилоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиридин-1-ил)масляной кислоты (100 мг, 0,26 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) добавляли NaN (60% дисперсия, 10 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли по каплям пропилийодид (30 мкл, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме до твердого вещества и распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (смесь 30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (1,43 г, 40%); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,85-0,95 (6H, м), 1,35 (9H, с), 1,55-1,65 (2H, м), 1,85-1,95 (1H, м), 2,20-2,27 (1H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 5,15-5,2 (2H, м), 5,5-5,6 (1H, м), 6,25 (1H, т), 7,25-7,45 (7H, м); M+N, 429,4.

Данное промежуточное соединение использовали в последовательности реакций, описанной в способах C-G, и, наконец, подвергали гидрогенолизу, как описано в способе В, с получением примера 39 в виде не совсем белого твердого вещества; ИК-спектр (твердое вещество) 1581, 1517, 1489, 938 cm^{-1} ; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,80 (3H, т), 0,9 (3H, т), 1,5-1,6 (2H, м), 1,8-2,05 (2H, м), 2,5-2,7 (2H, м), 2,9-3,0 (2H, м), 4,6-4,7 (1H, м), 5,1-5,4 (3H, м), 6,1-6,2 (2H, м), 6,85-6,9 (1H, м), 7,5-7,65 (1H, м), 8,7-8,90 (1H, 3 $\times$ д), 12,5 (1H, ушир.с); M+N 516,2, M-H 514,2.

Пример 40

Ферментативные тесты

Тесты по ингибированию каспазы основаны на расщеплении флуорогенного субстрата под действием рекомбинантных очищенных человеческих каспаз-1, -3 или -8. Тесты проводят в основном аналогично описанным Garcia-Calvo et al. (J. Biol. Chem. 273 (1998), 32608-32613) с использованием субстрата, специфичного для каждого фермента. Субстратом для каспазы-1 является ацетил-Tyr-Val-Ala-Asp-амино-4-метилкумарин. Субстратом для каспаз-3 и -8 является ацетил-Asp-Glu-Val-Asp-амино-4-метилкумарин. Оба субстрата известны в данной области.

Наблюдаемую скорость инактивации фермента при определенной концентрации ингибитора, k_{obs} , рассчитывали при обработке данных по уравнению, полученному Thornberry et al. (Biochemistry 33 (1994), 3943-3939) с использованием компьютерной программы нелинейного анализа наименьших площадей (PRISM 2,0; GraphPad software). Для получения константы скорости второго порядка, k_{inact} , строили график зависимости значений k_{obs} против соответствующих концентраций ингибитора и затем рассчитывали значения k_{inact} компьютерным анализом линейной регрессии.

Вышеуказанным методом определяли ингибирование активности каспаз-1, -3 или -8 для выбранных соединений по данному изобретению. Соединения 1-39 ингибировали

каспазу-1 при значении $k_{\text{inact}} > 200000 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$, каспазу-3 при значении $k_{\text{inact}} > 50000 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ и каспазу-8 при значении $k_{\text{inact}} > 50000 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$.

Пример 41

Ингибирование секреции IL-1 β из цельной крови

Свежеотобранную человеческую кровь получали от здоровых доноров и разбавляли 1:2 в PBS. К 500 мкл разбавленной крови добавляли 50 мл заранее разбавленного тестируемого соединения в среде RPMI и 10 мл LPS (конечная концентрация на чашке 5 нг/мл) (LPS, Serotype 0111:B4, Sigma L3012). После стимуляции в течение 18 ч супернатанты собирали и анализировали концентрацию IL-1 β при использовании соответствующего набора для постановки ELISA (R&D systems).

В таблице 2 ниже представлены данные по ингибированию секреции IL-1 β из человеческой цельной крови для выбранных соединений по данному изобретению, при индивидуальном определении вышеуказанными способами.

Ингибирование секреции IL-1 β

Таблица 2

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)
1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 14, 17, & 29	<0,5
4, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 28., 36, 38, & 39	0,5-5

Пример 42

Индукцированный гипоксией апоптоз крысиных кортикальных нейронов

Кортикальные нейроны выделяли из эмбрионов крыс Wistar (E17) при использовании модифицированного метода Rogers et al. 1997, Brain Res. Bulletin, 44: 131. Кратко, в асептических условиях выделяли кору головного мозга из 15-20-дневных эмбрионов крыс Wistar. Клеточную суспензию готовили измельчением коры головного мозга и перевариванием их папаином. Клетки промывали ингибитором омовукоидного фермента и ДНКазой I и высевали на покрытые поли-D лизином планшеты со средой DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной тепловой обработкой фетальной телячьей сыворотки, L-глутамин, пенициллин и стрептомицин. Выход нейронов составлял 10×7 на эмбрион, и 80-90% из них было жизнеспособным при оценке окрашиванием трипановым синим.

Нейроны культивировали в полной среде при 37°C в нормальной атмосфере в течение 48 ч перед постановкой опытов с гипоксией. Для воспроизведения гипоксии нормальную клеточную среду заменяли на среду, не содержащую сыворотки с истощением кислорода. Клетки инкубировали в атмосфере 95% N₂/5% CO₂ в течение различного периода времени. Соединения растворяли в ДМСО в концентрации 100 мМ, затем разбавляли в среде и вносили в культуру, начиная со времени = 0. Уровень апоптоза определяли с использованием набора для постановки ELISA для детектирования гибели клеток (Roche), с помощью которого можно детектировать фрагментацию ДНК. Планшеты анализировали при 405 нм. Контроли включали клетки, культивированные в аэробных условиях в среде, содержащей сыворотку (+ сыворотка), и клетки, культивированные в аэробных условиях в среде без сыворотки (- сыворотка).

В таблице 3 представлены результаты определения активности выбранных

соединений по данному изобретению, тестируемых индивидуально в тесте индуцированного гипоксией апоптоза крысиных кортикальных нейронов.

Таблица 3

Активность в тесте индуцированного гипоксией апоптоза

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)
2, 5, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 20, 22, 38, & 39	<1
1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 19, 21, 24, 29, 30, 31, 34, 35, 36 & 37	1-10

Пример 43

Тест анти-Fas-индуцированного апоптоза

Клеточный апоптоз можно индуцировать связыванием Fas-лиганда (FasL) с его рецептором, CD95 (Fas). CD95 представляет собой один из семейства близких рецепторов, известных как рецепторы гибели, которые могут запускать апоптоз в клетках посредством активации каскада фермента каспазы. Процесс инициируется связыванием молекулы-адаптера FADD/MORT-1 с цитоплазматическим доменом комплекса CD95-рецептор-лиганд. Затем каспаза-8 связывает FADD и активируется, инициируя каскад событий, в которых участвует активация «даунстрим» каспаз и последующий клеточный апоптоз. Апоптоз можно также индуцировать в клетках, экспрессирующих CD95, например в клеточной линии клеток лимфомы Jurkat E6.1 T, с использованием антител, а не FasL для связывания CD95 поверхности клеток. Анти-Fas-индуцированный апоптоз также запускается посредством активации каспазы-8. Это обеспечивает основу для клеточного теста в целях скрининга соединений, ингибирующих опосредованный каспазой-8 апоптоз.

Ход опыта

Клетки Jurkat E6.1 культивировали в полной среде, состоящей из RPMI-1640 (Sigma №) + 10% фетальной телячьей сыворотки (Gibco BRL № 10099-141) + 2 мМ L-глутамин (Sigma № G-7513). Клетки собирали в логарифмической фазе роста. 100 мл клеток с титром $5-8 \times 10^5$ клеток/мл переносили в стерильные центрифужные пробирки Falcon емкостью 50 мл и центрифугировали в течение 5 мин при $100 \times g$ при комнатной температуре. Супернатант удаляли и объединенные клеточные осадки, полученные после центрифугирования, ресуспендировали в 25 мл полной среды. Определяли количество клеток и доводили плотность полной средой до 2×10^6 клеток/мл.

Тестируемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Sigma № D-2650) с получением 100 мМ маточного раствора. Его разбавляли до 400 мкМ полной средой, затем готовили серию разведений в 96-луночном планшете перед внесением в планшет для постановки клеточного теста.

100 мкл клеточной суспензии (2×10^6) вносили в каждую лунку стерильного 96-луночного круглодонного многолуночного планшета (Costar № 3790). 50 мкл раствора соединения при соответствующем разведении и 50 мкл анти-Fas-антител, клон СН-11 (Upstate, Cat № 1544675) с конечной концентрацией 10 нг/мл добавляли в лунки. Контрольные лунки представляли собой минус антитела и минус соединение, но содержали серийное разведение ДМСО в качестве контроля на растворитель. Планшеты инкубировали в течение 16-18 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 95% влажности.

Апоптоз клеток оценивали количественным определением фрагментации ДНК с

использованием набора для постановки «теста для детектирования гибели клеток» производства Roche Diagnostics, № 1544675. После инкубации в течение 16-18 ч аналитические планшеты центрифугировали при 100×g при комнатной температуре в течение 5 мин. 150 мкл супернатанта удаляли и замещали 150 мкл свежей полной среды. Затем клетки собирали и вносили в каждую лунку 200 мкл буфера для лизиса, имеющегося в аналитическом наборе. Клетки растирали для гарантии полного лизиса и инкубировали в течение 30 мин при 4°C. Затем планшеты центрифугировали при 1900×g в течение 10 мин и супернатанты разбавляли 1:20 в придаваемом буфере для инкубации. Затем 100 мкл данного раствора анализировали согласно инструкциям изготовителя, придаваемым к набору. Через 20 мин определяли оптическую плотность OD405 нм после внесения конечного субстрата на ридере SPECTRAmax Plus plate (Molecular Devices). Строили график зависимости значений OD405 нм от концентрации соединения и рассчитывали значения IC₅₀ для соединений с использованием программы для построения кривой SOFTmax Pro (Molecular Devices) с использованием опции из четырех параметров.

Выбранные соединения анализировали в данном тесте, и было показано, что они ингибируют Fas-индуцированный апоптоз клеток Jurkat при значениях IC₅₀ в пределах от 0,001 мкМ до 0,15 мкМ.

Таблица 4

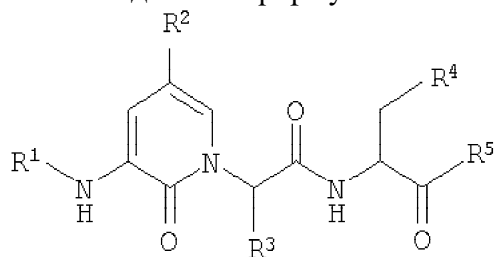
Активность в тесте Fas-индуцированного апоптоза

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)
1, 2, 4, 5, 7, 11, 13, 17, 18, 19, 22, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37	<0,5
26, 28, 36	0,5-2

Несмотря на то, что заявители описали ряд вариантов осуществления данного изобретения, очевидно, понятно, что их основные примеры можно изменить с обеспечением других вариантов осуществления, в которых используются соединения и способы по данному изобретению. Следовательно, понятно, что объем данного изобретения будет в большей степени определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера выше.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



(I)

в которой R¹ представляет R⁶CO)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, R⁶-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-;

R² представляет атом водорода, -CF₃ или R⁸;

R³ представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу-;

R^4 представляет $-\text{COOH}$;

R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{F}$ или $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6$ -тетрафторфенил;

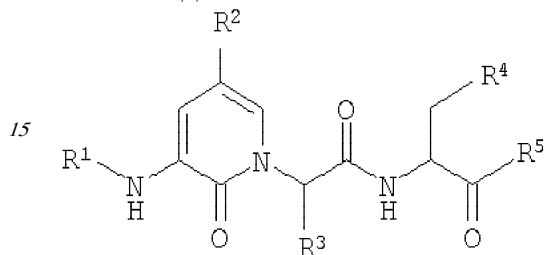
R^6 представляет (C1-C12)алифатическую или (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-; и где R^6 замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, $-\text{OR}^7$ и $-\text{R}^7$;

R^7 представляет (C1-C6)алифатическую группу-;

R^8 представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу.

2. Соединение по п.1:



(I)

в которой:

R^1 представляет $\text{R}^6\text{C}(\text{O})-$, R^6SO_2- , $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})-$, R^6- , или $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})$;

R^2 представляет атом водорода, $-\text{CF}_3$ или R^8 ;

R^3 представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу;

R^4 представляет $-\text{COOH}$;

R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{F}$ или $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6$ -тетрафторфенил;

R^6 представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, и где R^6 замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, $-\text{OR}^7$ или $-\text{R}^7$;

где R^7 представляет (C1-C6)алифатическую группу; и

R^8 представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу.

3. Соединение по п.1, в котором R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6$ -тетрафторфенил.

4. Соединение по п.2, в котором R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{O}-2,3,5,6$ -тетрафторфенил.

5. Соединение по п.1, в котором R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{F}$.

6. Соединение по п.2, в котором R^5 представляет $-\text{CH}_2\text{F}$.

7. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет $\text{R}^6\text{C}(\text{O})-$.

8. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет R^6SO_2- .

9. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет R^6- .

10. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})-$.

11. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет $(\text{R}^6)(\text{H})\text{NC}(\text{O})-$.

12. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})-$.

13. Соединение по одному из пп.1-12, в котором R^6 представляет (C1-C4)алифатическую группу, (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C3-C10)гетероцикл-, (C6-C10)арил-; и где R^6 необязательно замещен.

14. Соединение по одному из пп.1-12, в котором R^6 представляет (C1-C4)алифатическую группу- или (C6-C10)арил-, где арил необязательно замещен.

15. Соединение по одному из пп.1-12, в котором R^6 представляет (C1-C4)алифатическую группу- или (C6-C10)арил-, где арил необязательно замещен.

16. Соединение по одному из пп.1-12, в котором алифатическая группа представляет (C1-C4)алкил-.

17. Соединение по одному из пп.1-12, в котором R^2 представляет атом водорода, CF_3 или CH_3 .

18. Соединение по п.17, в котором R^2 представляет атом водорода или CF_3 .

19. Соединение по одному из пп.1-12, в котором R^3 представляет (C1-C4)алкил-.

20. Соединение по п.19, в котором R^3 представляет этил.

21. Соединение, выбранное из

(S,S)-3-[2-(3-Ацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-[2-(3-Бутириламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-{2-[3-(Циклопропанкарбониламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-[2-(3-Изобутириламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-{2-[3-(2-Метоксиацетиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-(2-{3-[(Фуран-2-карбонил)амино]-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-(2-{3-[(Фуран-3-карбонил)амино]-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-4-Оксо-3-(2-{2-оксо-3-[(пиридин-3-карбонил)амино]-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-(2-{3-[(Изотиазол-3-карбонил)амино]-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-[2-(3-Ацетиламино-2-оксо-5-трифторметил-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-{2-[3-(3-Этилуреидо)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-3-{2-[3-(3,3-Диэтилуреидо)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты

(S,S)-4-Оксо-3-(2-{2-оксо-3-[(пирролидин-1-карбонил)амино]-2Н-пиридин-1-ил}бутириламино)-5-

- (2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-3-[2-[3-Метоксикарбониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-3-[2-[3-Этансульфониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино]-4-оксо-5-
5 (2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-4-Оксо-3-{2-
[2-оксо-3-(пропан-1-сульфониламино)-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-5-
(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
10 (S,S)-3-[2-(3-Бензолсульфониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-3-[2-
(3-Этансульфониламино-2-оксо-5-трифторметил-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
15 (S,S)-3-[3-Метил-2-(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-3-[2-(3-Этансульфониламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-3-метилбутириламино]-
4-оксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
20 (S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-
(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]пентановой кислоты
(S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]-
5-фтор-4-оксопентановой кислоты
(S)-3-{2-[3-(2,6-Дихлорбензоиламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]пропиониламино}-
25 5-фтор-4-оксопентановой кислоты
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-
(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]пентановой кислоты
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]
30 пентановой кислоты
(S)-3-[2-(3-Бензоиламино-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)пропиониламино]-
5-фтор-4-оксопентановой кислоты
(S)-3-{2-[3-(2,6-Дихлорбензоиламино)-2-оксо-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-
5-фтор-4-оксопентановой кислоты
35 (S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-{2-оксо-3-[(пиридин-2-карбонил)амино]-2Н-пиридин-1-ил}
бутириламино]пентановой кислоты
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-
(2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино] пентановой кислоты
40 (S)-5-Фтор-4-оксо-3-{2-[2-оксо-3-
(2-м-толилацетиламино)-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино} пентановой кислоты
(S)-5-Фтор-4-оксо-3-[2-
(2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)пентаноиламино} пентановой кислоты
(S)-5-Фтор-3-[4-метил-2-
45 (2-оксо-3-пропиониламино-2Н-пиридин-1-ил)пентаноиламино]-4-оксопентановой
кислоты
(S)-5-Фтор-3-[2-
(5-метил-2-оксо-3-фенилацетиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-
50 4-оксопентановой кислоты
(S,S)-4-Оксо-{2-[2-оксо-3-(тиазол-2-иламино)-2Н-пиридин-1-ил]бутириламино}-5-
(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты
(S,S)-4-Оксо-3-[2-(2-оксо-3-пропиламино-2Н-пиридин-1-ил)бутириламино]-5-

(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пентановой кислоты.

22. Фармацевтическая композиция, обладающая каспаз-ингибирующей активностью, содержащая:

а) соединение по одному из пп.1-21; и

б) фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

23. Способ лечения опосредуемого IL-1 заболевания, опосредуемого апоптозом заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, деструктивного заболевания костей, пролиферативного заболевания, инфекционного заболевания, дегенеративного заболевания, заболевания, связанного с гибелью клеток, вирусного заболевания или заболевания печени у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп.1-21 или фармацевтической композиции по п.22.

24. Способ лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, псориаза, респираторного дистресс-синдрома взрослых, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, панкреатита, гломерулонефрита, хронического активного гепатита, заболевания трансплантат против хозяина, отторжения трансплантата, инфаркта миокарда, ишемии миокарда, атеросклероза, церебральной ишемии, амиотрофического бокового склероза, рассеянного склероза, травмы головного мозга, неврологического нарушения в результате инсульта, сепсиса, септического шока, гепатита В, гепатита С, гепатита G, заболевания печени, заболевания почек, осложнения, связанного с сосудистым шунтом у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп.1-21 или фармацевтической композиции по п.22.

25. Способ по п.24, в котором заболевание представляет остеоартрит, панкреатит, астму, респираторный дистресс-синдром взрослых, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тромбоцитопению, хронический активный гепатит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, псориаз, заболевание трансплантат против хозяина, сепсис, септический шок, церебральную ишемию, ишемию миокарда или неврологическое нарушение в результате инсульта.

26. Способ по п.24, в котором указанное заболевание представляет осложнение, связанное с искусственным анастомозом коронарной артерии.

27. Способ ингибирования опосредуемой каспазой функции у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп.1-21 или фармацевтической композиции по п.22.

28. Способ снижения продукции IGIF или IFN- β у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп.1-21 или фармацевтической композиции по п.22.

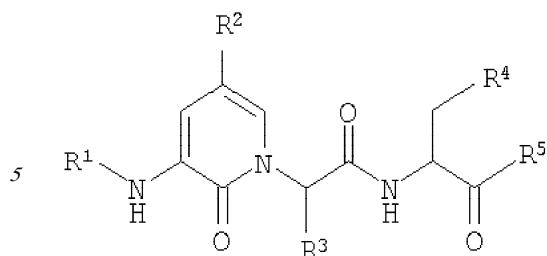
29. Способ консервации клеток, где указанный способ включает стадию хранения клеток на бане в растворе соединения по одному из пп.1-21.

30. Способ по п.29, где указанные клетки находятся в

а) органе, предназначенном для трансплантата; или

б) продукте крови.

31. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

10 R¹ представляет R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, R⁶-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-;

R² представляет атом водорода, -CF₃ или R⁸;

15 R³ представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу-;

R⁴ представляет -COOH;

R⁵ представляет -CH₂F или -CH₂O-2,3,5,6-тетрафторфенил;

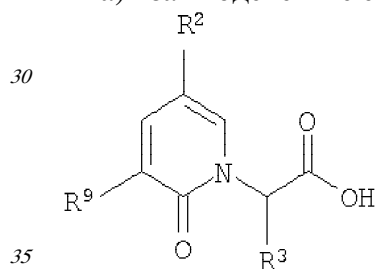
20 R⁶ представляет (C1-C12)алифатическую группу или -(C3-C10)циклоалифатическую группу-, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-; и где R⁶ замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, -OR⁷ или R⁷;

R⁷ представляет (C1-C6)алифатическую группу;

25 R⁸ представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

в которой

40 R⁹ представляет -NO₂, -C(O)OR¹⁰, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)-;

R¹⁰ независимо представляет атом водорода, (C1-C12)алифатическую-(C3-C10)циклоалифатическую группу-, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, (C5-C10)гетероарил-,

45 (C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу-,

(C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,

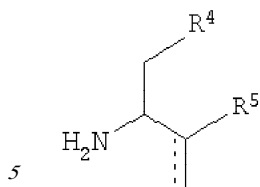
(C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу-,

50 (C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, где до 3 алифатических атомов углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N(H), N(R), S, SO и SO₂; и

где R¹⁰ необязательно замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R; и

R, R², R³ и R⁶ имеют значения, определенные выше;

с соединением формулы (IV):



(IV)

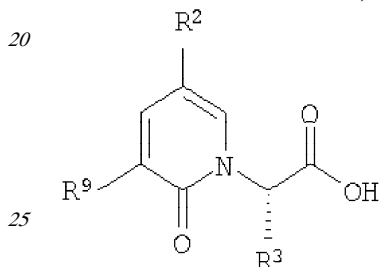
10 в которой Y является либо карбонильной группой, либо OH-группой; и R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше;

в присутствии растворителя и условий конденсации;

при условии, что когда Y представляет OH-группу, то способ дополнительно включает (b) окисление OH-группы с получением соединения формулы (I); и

15 при условии, что, когда R⁹ представляет -NO₂, -C(O)OR¹⁰ или -CN, то способ дополнительно включает превращение -NO₂, -C(O)OR¹⁰ или -CN в R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)-.

32. Способ по п.31, в котором соединение формулы (III):



(III)

30 где R² представляет атом водорода, -CF₃ или R⁸;

R³ представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу-;

R⁹ представляет -NO₂, -C(O)OR¹⁰, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)-;

35 R⁶ представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-; и где R⁶ замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R;

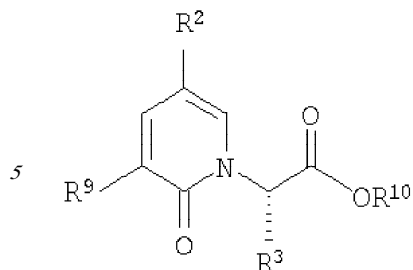
R представляет атом галогена, -OR⁷ или R⁷;

40 где R⁷ представляет (C1-C6)алифатическую группу-, и

R⁸ представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу, получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы (V):

45

50

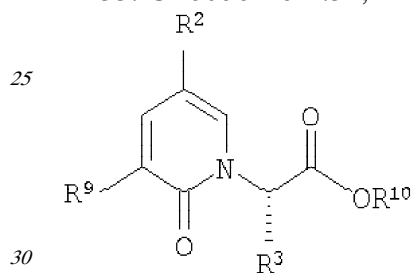


10 (V)

в которой R^{10} независимо представляет атом водорода, (C1-C12)алифатическую-
или (C3-C10)циклоалифатическую группу, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-,
(C5-C10)гетероарил-, (C3-C10)циклоалифатическую-(C1-C12)алифатическую группу,
15 (C6-C10)арил-(C1-C12)алифатическую группу-,
(C3-C10)гетероцикл-(C1-C12)алифатическую группу-,
(C5-C10)гетероарил-(C1-C12)алифатическую группу-, где до 3 алифатических атомов
углерода могут быть замещены группой, выбранной из O, N, N(R), S, SO и SO_2 ; и

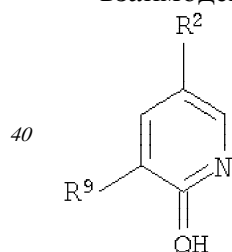
20 R , R^2 , R^3 и R^9 имеют значения, определенные выше;
с агентом для снятия защитных групп (депротонирующий агент) в растворителе в
условиях пригодных для снятия защитной группы.

33. Способ по п.32, в котором соединение формулы (V):



(V)

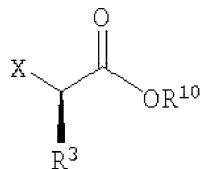
35 в которой R^2 , R^3 , R^9 и R^{10} имеют значения, определенные в п.32;
получают способом, включающим:
взаимодействие соединения формулы (VI):



45 (VI)

в которой R^2 и R^9 имеют значения, определенные в п.32;
с соединением формулы (VII):

50



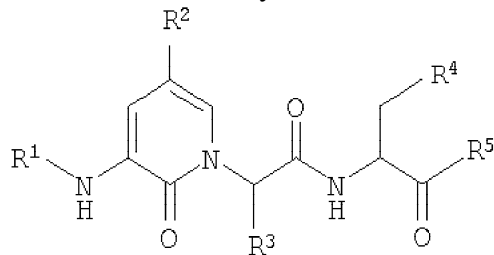
(VII)

в которой X представляет подходящую уходящую группу; и

R^3 и R^{10} имеют значения, определенные выше;

в присутствии растворителя и основания.

34. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

в которой R^1 представляет $R^6C(O)-$, $HC(O)-$, R^6SO_2 , $R^6OC(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, R^6- , $(R^6)_2NC(O)C(O)-$;

R^2 представляет атом водорода, $-CF_3$ или R^8 ;

R^3 представляет атом водорода или (C1-C4)алифатическую группу-;

R^4 представляет $-COOH$;

R^5 представляет $-CH_2F$ или $-CH_2O$ -2,3,5,6-тетрафторфенил;

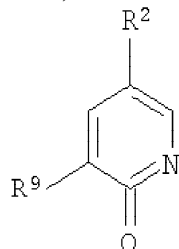
R^6 представляет (C1-C12)алифатическую группу, (C3-C10)циклоалифатическую группу-, (C6-C10)арил-, (C3-C10)гетероцикл-, и где R^6 замещен до 6 заместителями, независимо выбранными из R;

R представляет атом галогена, $-OR^7$ или $-R^7$;

R^7 представляет (C1-C6)алифатическую группу;

R^8 представляет (C1-C12)алифатическую- или (C3-C10)циклоалифатическую группу, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III):

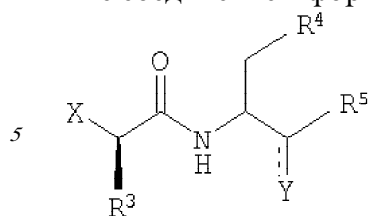


(III)

в которой R^9 представляет $-NO_2$, $-C(O)OR^{10}$, $-CN$, $R^6C(O)N(H)-$, $R^6SO_2N(H)-$, $R^6OC(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)N(H)-$, $R^6N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)N(H)-$; и

R^2 , R^{10} и R^6 имеют значения, определенные выше;

с соединением формулы (X):



(X)

10 в которой Y является либо карбонильной группой, либо OH-группой; и R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные выше;

в присутствии растворителя и в условиях конденсации;

при условии, что когда Y представляет OH-группу, то способ дополнительно включает (b) окисление OH-группы с получением соединения формулы (I); и

15 при условии, что, когда R⁹ представляет -NO₂, -C(O)OR¹⁰ или -CN, способ дополнительно включает превращение -NO₂, -C(O)OR¹⁰ или -CN в R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)-.

20

25

30

35

40

45

50