



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2010.12.30

(21) Номер заявки: 200800210

(22) Дата подачи: 2006.08.10

(51) Int. Cl. C07K 5/04 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)
C07K 5/10 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
C07D 233/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК, Т-КЛЕТОК И
КЕРАТИНОЦИТОВ

(31) 05017391.3

(32) 2005.08.10

(33) EP

(43) 2008.08.29

(86) PCT/EP2006/007933

(87) WO 2007/017284 2007.02.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
4ЭсЦэ АГ (DE)

(72) Изобретатель:
Лебан Йоханн (DE), Кралик Мартин (AT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(56) EP-A-0543310
LINTON STEVEN D. ET AL.: "Acyl dipeptides as reversible caspase inhibitors. Part 2: Further optimization". BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 20, 21 October, 2002 (2002-10-21), pages 2973-2975, XP002361263, ISSN: 0960-894X, Scheme 1, compounds 9a and 9b
AUBIN SANDRINE ET AL.: "Retro hydrazino-azapeptoids as peptidomimetics of proteasome inhibitors". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 1,

13 January, 2005 (2005-01-13), pages 330-334, XP002361264, ISSN: 0022-2623, abstract, scheme 2, table 1
WO-A-2005016859

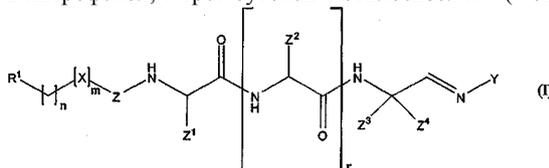
DODOU K. ET AL.: "Synthesis of gossypol atropisomers and derivatives and evaluation of their anti-proliferative and anti-oxidant activity". BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 13, 1 July, 2005 (2005-07-01), pages 4228-4237, XP004913668, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB, ISSN: 0968-0896, cited in the application, abstract; table 3, scheme 1

BYCROFT B.W. ET AL.: "Synthesis of a model relating to the chromophores of capreomycin and viomycin". TETRAHEDRON LETTERS, vol. 30, June 1969 (1969-06), pages 2539-2541, XP009075592, ISSN: 0040-4039, page 2540; compound IV

HERAK, J.J. ET AL.: "The action of hydrazines upon thiazolidine-4-carboxylic acids. I. Preparation of D-penicillamine from D-benzylpenilloic acid". CROATICA CHEMICA ACTA, vol. 49, no. 1, 1977, pages 141-148, XP009075733, CODEN: CCACAA; ISSN: 0011-1643, page 145; compound VIII
US-A-5492895

MCCONNELL R.M. ET AL.: "Synthesis and $<13>C$ NMR equilibria studies of (1- $<13>C$) leupeptin and analogs". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 63, no. 16, 1998, pages 5648-5655, XP009075600, UNITED STATES, ISSN: 0022-3263, page 5649, right-hand column, paragraph 2, page 5654; compounds 9A-9F

(57) Данное изобретение относится к соединениям общей формулы (I) и их солям и стереоизомерам, где Y представляет собой имидазодилин-1-ил-2,4-дион; n равен 1 или 4; m равен 0 или 1; r равен 1; t равен 1; X представляет собой O или N; Z представляет собой C=O; Z¹ представляет собой (CH₂)_n-R²; Z² представляет собой (CH₂)_n-R³; Z³ представляет собой (CH₂)_n-R⁴; Z⁴ представляет собой H или метил; R¹ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, индолил, имидазолил, 4-тетрагидроотиено[3,4-d]имидазол-2-он-ил, 4-феноксипенз-1-ил, возможно замещенные галогеном, алкокси, галогеноалкилом или галогеноалкокси; R², R³ и R⁴ представляют собой H, фенил, бензил, 3-бензотенил, 2-тиенил, 2-тиазолил, пиридил, 2-хинолил, индолил, этилбензол, нафтил, парааминобензил, параазидобензил, парабромбензил, парагидроксифенил, пара-трет-бутилбензил, паракарбокисбензил, параклорбензил, парацианобензил, 3,4-дихлорбензил, парафторбензил, парайодбензил, паранитробензил, пентафторбензил, парафенилбензил, метафторбензил, параметилбензил, триптолин-3-карбоновую кислоту, метилтриптофан, метил-1H-индолил, 2-амино-4-этилфенол, 2,6-дибром-4-этилфенол, 4-этил-2,6-дийод-фенол, 1-этокси-4-этилбензол, 1-этил-4-метоксипензол, 4-этил-2-йод-фенол, (4-этилфенил)фенилметанон, 1-тиофен-2-ил-этанол, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, 7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, моно-4-этилфениловый эфир серной кислоты, моно-4-этилфениловый эфир фосфорной кислоты, 4-этил-2-нитрофенол, 1-трет-бутоксид-4-этилбензол и 4-(4-этилфенокси)фенол.



Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) и/или (VI) или их солям, или физиологически функциональным производным, или стереоизомерам для применения в качестве лекарственного средства. Соединения по этому изобретению полезны для лечения заболеваний, ассоциированных с аномальной пролиферацией и гиперпролиферацией клеток у млекопитающего, особенно людей. В частности, они являются полезными для лечения рака и заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток. Кроме того, вещества по этому изобретению являются особенно полезными для лечения заболеваний, при которых ингибирование протеасомы, катепсинов, особенно катепсина S, или других протеаз приводит к полезному эффекту, например инфаркта миокарда, инсульта и других реперфузионных повреждений, артрита, остеопороза, псориаза и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний, нейродермита, псориаза и т.д. Кроме того, раскрыт способ получения указанных соединений.

Предшествующий уровень техники

Протеасомы играют важную роль в регуляции клеточных функций, являясь центром ферментативной активности в убиквитинзависимом пути деградации клеточных белков. Деградация белков, ответственных за такие процессы, как рост и деление клеток, дифференцировка клеток, гибель клеток, позитивная и негативная регуляция путей передачи сигналов (например, пути через NF-κB) и многие другие клеточные активности, является основной для физиологических функций клеток. Человеческая протеасома представляет собой многофункциональную протеазу, состоящую из трех различных каталитических активностей: трипсиновая, химотрипсиновая и постглутамильная, находящихся в пределах комплекса из 28 различных субъединиц (20S-протеасомы), которые представляют собой часть даже еще более крупного протеолитического комплекса (26S-протеасомы), который также включает все виды ассоциированных белков (D.H. Lee, A.L. Goldberg; Trends in Cell Biology, 8, 1998, 397-403; Groll M., Ditzel I., Lowe J., Stock D., Bochter M., Huber R., 1997, Nature, 386, 463-471; Adams, J., Palobella, V.J., Elloit, P.J. Invest. New Drugs, 2000, 18, 109; Allmond, J.B., Cohen, G.M. Leukemia, 2002, 16, 433; Weichhold F.F., Bryant J.L., Pati S., Barabitskaya, Gallo R.C., and Reitz Jr., M.S.; J. of Human Virology, 2, 5, 1999, 261-269; Spaltenstein A., Leban, J.J., Huang, J.J., Reinhardt, K.R., Viveros, O.H., Sigafos, J., Crouch, R. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1343). Протеасома играет также важную роль в иммунном ответе благодаря процессингу белков инвазивных организмов для экспозиции главными комплексами гистосовместимости (МНС) на поверхности клеток иммунной системы. Протеолитическая активность иммунной протеасомы отличается от таковой у конститутивной клеточной протеасомы из-за экспрессии альтернативных каталитически активных субъединиц.

В фармацевтической промышленности существовало много проектов выявления лекарственных средств с целью идентификации модуляторов активности протеасом, однако до настоящего времени в области опухолей только одно вещество (Велкейд (Velcade)/Бортезомиб (Bortezomib)) дошло до рынка и одобрено для лечения множественной миеломы. Другие вещества находятся в настоящее время на различных фазах клинической разработки, однако большинство этих соединений представляет собой, подобно Velcade, агенты, которые ковалентно модифицируют протеасомы, что может быть причиной многих побочных эффектов этих агентов.

В WO 96/13266 раскрыты соединения, представляющие собой бороновые эфиры и кислоты, которые могут быть использованы для снижения протеолитической активности в клетках животных.

Подобные соединения раскрыты Adams et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998 (8), 333-338. "Potent and selective inhibitors of the proteasome: dipeptidyl boronic acids").

В WO 2004/014882 раскрыты пептидные соединения в качестве ингибиторов протеасом.

В Sandrine Aubin, Benedicte Martin, Jean-Guy Delcros, Yannick Arlot-Bonnemains and Michele Vaudy-Floc'h, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 48, № 1, 330-334 раскрыт ряд гидразин-азапептоидов, предназначенных в качестве пептидомиметиков, которые являются ингибиторами протеасомы, имеющими антипролиферативные свойства.

В WO 2005/016859 раскрыт ряд соединений бороновой кислоты, бороновых кислот и их композиций, которые могут модулировать апоптоз, например, ингибированием активности протеасом.

В Kalliopi Dodou, Rosaleen J. Anderson, W. John Lough, David A.P., Small Michael D., Shelley and Paul W. Groundwater Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 13, № 13, 4228-4237 раскрыт ряд бис- и полуоснований Шиффа и госсипола и тесты, показывающие их антипролиферативную активность.

Человеческие цистеиновые протеазы папаинового семейства признаны в качестве потенциальных мишеней лекарственного средства для лечения множества заболеваний, например скелетно-мышечных заболеваний, различных воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, остеопороза, атеросклероза и аутоиммунных заболеваний (Y. Yasuda, J. Kaleta, D. Bromme; Adv Drug Deliv Rev., 57, 2005, 973-93). Катепсин S, наряду с другими лизосомальными протеазами, играет важную роль в рестриктированном по главному комплексу гистосовместимости класса II представлении антигена, особенно в деградации инвариантной цепи, пептида, являющегося шапероном, связанным с комплексом класса II (W. Liu, D.M. Spero; Drugs News Perspect, 17, 2004, 357-63). Кроме того, обсуждается роль катепсина S в развитии рака, а именно было показано, что он облегчает инвазию опухолевых клеток в астроцитомах (T. Flannery et al.; American Journal of Pathology, 163, 2003, 175-82).

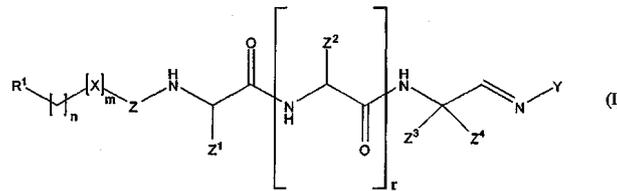
Задача, решаемая данным изобретением, состоит в предложении альтернативных ингибиторов протеосом, катепсина S и других протеаз.

Кроме их активности в лечении рака, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для предотвращения или лечения множества заболеваний, особенно реперфузионного повреждения (например, инфаркта миокарда, инсульта и т.д.), и заболеваний, ассоциированных с гиперпролиферацией Т-клеток и/или кератиноцитов, а также заболеваний, вызываемых не подавляемым ростом инвазивных организмов, таких как бактерии и паразиты.

В настоящее время для лечения этих заболеваний существуют только неудовлетворительные терапевтические средства, которые часто являются только частично эффективными или эффективными только в подгруппах пациентов. Более того, существующие терапии часто сопровождаются тяжелыми побочными эффектами. Поэтому имеется необходимость в новых лекарственных средствах, предпочтительно без побочных эффектов, для лечения этих заболеваний.

Задача настоящего изобретения решена предложением объектов по независимым пунктам формулы изобретения. Дополнительные преимущества, аспекты и подробности этого изобретения очевидны из независимых пунктов формулы изобретения, описания, графических материалов и примеров заявки на данное изобретение.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I) и/или (VI) или к их солям или стереоизомерам



где Y представляет собой $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_c\text{C}=\text{ONR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_c\text{C}=\text{SNR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_c\text{C}=\text{NR}_d\text{N}_a\text{R}_b$, $-\text{C}=\text{ONR}_a\text{R}_b$, гетероцикл или арил;

R_a , R_b , R_c , R_d независимо представляют собой H, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, алкокси, $-\text{SH}$, алкил, алкенил- или алкинилтио, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4$, $-\text{SO}_2$ -алкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, SO_3R^4 , $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, алкил-, алкенил- или алкиниламино, $-\text{N}=\text{CR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^4$ -CO-галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{NR}^4$ - SO_2 -галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{NR}^4$ - SO_2 -алкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{NR}^4$ -CO-алкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{NR}^4(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикл, $-\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4$ -бензимидазолил, $-\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4$ -бензотиазолил, $-\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4$ -бензоксазолил, алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n[\text{O}(\text{CH}_2)_n]_t\text{OCH}_3$, гидроксипалкил(алкенил, алкинил)амино, гидроксипалкилоалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксипалкил, -алкенил или -алкиниламино, галоген, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинилокси, арил, арилалкил, -алкенил или -алкинил или гетероцикл;

R^4 , R^4 , R^5 независимо представляют собой H, галоген, алкил, алкенил или алкинил, $-\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n$ -арил, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}=\text{CR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксипалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксипалкил, -алкенил или -алкинил, аминокалкил, -алкенил или -алкинил, гетероарил, алкил-, алкенил- или алкиниларил или арил;

R^7 , R^7 , R^8 независимо представляют собой H, галоген, алкил, -алкенил или -алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксипалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксипалкил, -алкенил или -алкинил, аминокалкил, -алкенил или -алкинил, гетероарил, алкиларил или арил;

n равно от 0 до 8;

m равно 0 или 1;

r равно от 0 до 3;

t равно от 0 до 3;

X представляет собой O или N;

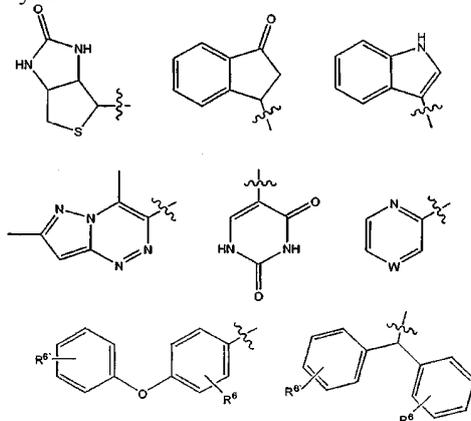
Z представляет собой CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ или простую связь;

Z^1 , Z^2 , Z^3 представляют собой независимо друг от друга $\text{CO}-\text{R}^2$, $\text{CS}-\text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_t-\text{R}^2$ или боковую цепь встречающихся в природе аминокислот, которыми являются аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин или валин, и в случае пролина Z^1 , Z^2 или Z^3 , соответственно атом углерода, к которому он присоединен, и группа $-\text{NH}$, которая присоединена к указанному атому углерода, представляют собой часть кольцевой системы боковой цепи пролина;

Z^4 представляет собой H, алкил, алкенил или алкинил, алкокси или циклоалкил, -алкенил или -алкинил;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 представляют собой независимо друг от друга H, OH, SH, NH_2 , CN, NO_2 , алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галоген-

ноалкил, -алкенил или -алкинил, алкил-, алкенил- или алкинилтио, галогеноалкил(алкенил, алкинил)окси, гидроксиалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил(алкенил, алкинил)амино, алкил-, алкенил- или алкиниламино, алкил-, алкенил- или алкиниларил, алкил-, алкенил- или алкинилсульфинил, алкил-, алкенил- или алкинилсульфонил, алкил-, алкенил- или алкинилтиоалкил(алкенил, алкинил), алкил-, алкенил- или алкинилсульфинилалкил(алкенил, алкинил), алкил-, алкенил- или алкинилсульфонилалкил(алкенил, алкинил), алкоксиалкил(алкенил, алкинил), алкокси, арилокси, гетероарил, арил, галоген или остатки следующей формулы:



где W представляет собой N, CR^e;

R^e представляет собой H, галоген, алкил, -алкенил или -алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил, -алкенил или -алкинил, -алкенил- или -алкиниламино, алкил-, алкенил- или алкиниламино, гетероарил, алкиларил или арил;

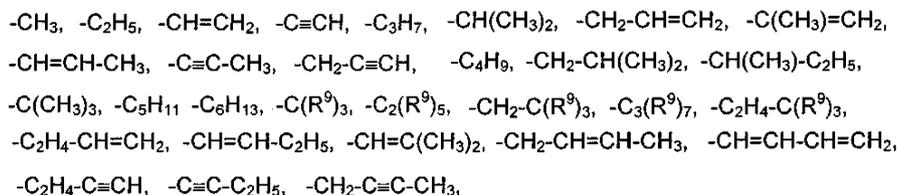
R⁶, R^{6'} независимо представляют собой H, OH, SO₃H, CO₂H, N(CH₃)₂, OPO₃H;

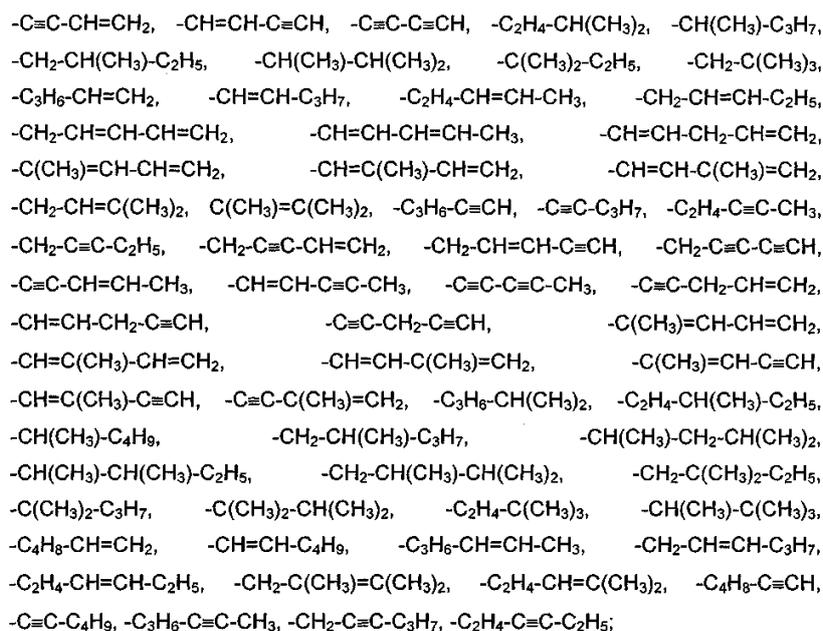
алкильная группа, если не указано иначе, означает линейный или разветвленный C₁-C₆-алкил, предпочтительно линейную или разветвленную цепь из 1-6 атомов углерода;

алкенил означает линейный или разветвленный C₂-C₆-алкенил, предпочтительно линейную или разветвленную цепь из атомов углерода в количестве от одного до шести, и алкинил означает линейную или разветвленную C₂-C₆-алкинильную группу, предпочтительно линейную или разветвленную цепь из 1-6 атомов углерода, которая может быть замещена одним или более заместителем R⁹; где R⁹ является таким, как определено выше;

R⁹ независимо представляет собой H, -CN, -OH, алкокси, -SH, алкил, алкенил- или алкинилтио, -CO₂R⁴, -C(O)R⁴, -SO₂NR⁴, -SO₂-алкил, -алкенил или -алкинил, -SO₂R⁴, SO₃R⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, алкил-, алкенил- или алкиниламино, -N=CR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴-CO-галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, -NR⁴-SO₂-галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, -NR⁴-SO₂-алкил, -алкенил или -алкинил, -NR⁴-CO-алкил, -алкенил или -алкинил, -NR⁴(CH₂)_n-гетероцикл, -C(NR⁴)NR⁴-бензимидазолил, -C(NR⁴)NR⁴-бензотиазолил, -C(NR⁴)NR⁴-бензоксазолил, алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, -O(CH₂)_n[O(CH₂)_n]_iOCH₃, гидроксиалкил(алкенил, алкинил)амино, гидроксициклоалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил, -алкенил или -алкиниламино, галоген, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинилокси, арил, арилалкил, -алкенил или -алкинил или гетероцикл;

C₁-C₆-алкильный, C₂-C₆-алкенильный и C₂-C₆-алкинильный остаток может быть выбран из группы, содержащей





циклоалкильная группа означает неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 4 до 8 атомов углерода, где один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены группой R^9 , которая является такой, как определено выше;

C_3 - C_8 -циклоалкильный остаток может быть выбран из группы, содержащей -цикло- C_3H_5 , -цикло- C_4H_7 , -цикло- C_5H_9 , -цикло- C_6H_{11} , -цикло- C_7H_{13} , -цикло- C_8H_{15} , морфолин-4-ил, пиперазинил, 1-алкилпиперазин-4-ил;

следующие определения даны на примере алкила, но также охватывают алкенил и алкинил, помещаемые в положении алкила;

гетероциклоалкильная группа означает неароматическую кольцевую систему, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как O, N, или S, где один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены R^9 ; предпочтительные гетероциклоалкильные группы представляют собой циклический амин, морфолин, циклическую мочевины, циклическую тиомочевину, циклический гуанидин, дикетопиперазин, лактам и имидазолидин-2,4-дион;

группа алкокси означает группу O-алкил(алкенил, алкинил), где алкильная группа является такой, как определено выше; группа алкокси предпочтительно представляет собой группу метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси или пентокси;

группа алкилтио означает S-алкильную группу, где алкильная группа является такой, как определено выше;

группа алкилсульфинил означает группу $-S(O)R^f$, где R^f представляет собой алкил, как он определен выше, например метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, бутилсульфинил (включая все изомерные формы) и т.п.;

группа алкилсульфонил означает группу $-S(O)_2R^f$, где R^f представляет собой алкил, как он определен выше, например метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, бутилсульфонил (включая все изомерные формы) и т.п.;

группа алкилтиоалкил означает группу $-(\text{алкилен})-SR^f$, где R^f представляет собой алкил, как он определен выше, например метилтиоэтил, этилтиопропил (включая все изомерные формы) и т.п.;

группа алкилсульфинилалкил означает группу $-(\text{алкилен})-S(O)R^f$, где R^f представляет собой алкил, как он определен выше, например метилсульфинилэтил, этилсульфинилпропил (включая все изомерные формы), и т.п.;

группа алкилсульфонилалкил означает группу $-(\text{алкилен})-S(O)_2R^f$, где R^f представляет собой алкил, как он определен выше, например метилсульфонилэтил, этилсульфонилпропил (включая все изомерные формы) и т.п.;

группа алкоксиалкил означает линейную одновалентную углеводородную группу из 1-6 атомов углерода или разветвленную одновалентную углеводородную группу из 3-6 атомов углерода, замещенную по меньшей мере одной группой алкокси, предпочтительно одной или двумя группами алкокси;

группа галогеноалкил означает алкильную группу, которая замещена 1-5 атомами галогена, где алкильная группа является такой, как определено выше; группа галогеноалкил представляет собой предпочтительно $-\text{C}(\text{R}')_3$, $-\text{CR}'(\text{R}'')_2$, $-\text{CR}'(\text{R}'')\text{R}'''$, $-\text{C}_2(\text{R}')_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}')_3$, $-\text{CH}_2-\text{CR}'(\text{R}'')_2$, $-\text{CH}_2-\text{CR}'(\text{R}'')\text{R}'''$, $-\text{C}_3(\text{R}')_7$ или $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}')_3$, где R' , R'' , R''' представляют собой F, Cl, Br или I, предпочтительно F;

группа гидроксилалкил означает группу HO-алкил, где алкильная группа является такой, как определено выше;

группа галогеноалкилокси означает группу алкокси, которая замещена 1-5 атомами галогена, где алкильная группа является такой, как определено выше; группа галогеноалкилокси предпочтительно представляет собой $-\text{OC}(\text{R}')_3$, $-\text{OCR}'(\text{R}'')_2$, $-\text{OCR}'(\text{R}')\text{R}'''$, $-\text{OC}_2(\text{R}')_5$, $-\text{OCH}_2-\text{C}(\text{R}')_3$, $-\text{OCH}_2-\text{CR}'(\text{R}'')_2$, $-\text{OCH}_2-\text{CR}'(\text{R}'')\text{R}'''$, $-\text{OC}_3(\text{R}')_7$ или $-\text{OC}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}')_3$, где R' , R'' , R''' представляют собой F, Cl, Br или I, предпочтительно F;

группа гидроксиалкиламино означает группу $(\text{HO}-\text{алкил})_2\text{-N}-$ или группу $\text{HO}-\text{алкил}-\text{NH}-$, где алкильная группа является такой, как определено выше;

группа алкиламино означает группу $\text{HN}-\text{алкил}$ или $\text{N}-\text{диалкил}$, где алкильная группа является такой, как определено выше;

группа галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

группа арил означает ароматическую группу, имеющую от 5 до 15 атомов углерода, которая может быть замещена одним или более заместителем R^9 , где R^9 является таким, как определено выше, предпочтительно фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, бифенил, 1-антраценил или 2-антраценил;

группа гетероарил означает 5-10-членную гетероциклическую группу, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, такой как O, N, S. Эта гетероциклическая группа может быть конденсированной с другим кольцом. Например, эта группа может быть выбрана из групп тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,5-оксадиазол-3-ил, 1,2,5-оксадиазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-3-ил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил, 4-имидазолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-фуранил, 3-фуранил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиранил, 3-пиранил, 4-пиранил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиразинил, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1Н-тетразол-2-ил, 1Н-тетразол-3-ил, тетразолил, 2-индолил, 3-индолил, 2-индолинил, 3-индолинил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксазолинил, 9Н-тиоксантен-10,10-диоксид, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил или тетрагидроизохинолинил. Эта гетероциклическая группа может быть замещена одним или более заместителем R^9 , где R^9 является таким, как определено выше;

гетероцикл означает гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу;

группа алкиларил или ариалкил означает алкильную группу (см. определение "алкил"), которая связана с арильным фрагментом (см. определение "арил") через простую связь. Присоединение к центральной группировке может осуществляться через алкильную или арильную часть, предпочтительно бензил;

группа арилокси означает группу арил (см. определение "арил"), которая связана с центральной группировкой через атом кислорода, предпочтительно фенокси.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде различных оптических изомеров, природа которых зависит от того, присутствует ли каждый модифицированный аминокислотный остаток в его "S"- или "R"-хиральной форме. Настоящее изобретение включает в своем объеме каждый возможный изомер. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те соединения, в которых все хиральные центры присутствуют в их "S"-хиральной форме.

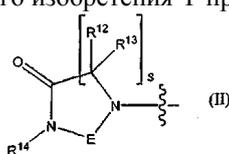
В этом изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения формул (I) и/или (VI) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемых солей и физиологически функциональных производных вместе с его фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Термин "физиологически функциональное производное" при использовании здесь относится к соединениям, которые не являются фармацевтически активными сами по себе, но которые превращаются в их фармацевтически активную форму *in vivo*, т.е. в субъекте, которому введено это соединение. Примерами физиологически функциональных производных являются пролекарственные формы.

В дополнение, в настоящем изобретении предложены способы получения соединений по изобретению, таких как соединения формул (I) и/или (VI).

Соединения формулы (I) могут быть получены различными способами, например соединения формулы (I) могут быть получены, начиная с имеющихся в продаже защищенных аминокислот. Такие соединения можно превращать в их соответствующие N,O-диметилгидроксиламидные производные стандартными реагентами сочетания с пептидами (Nahm S., Welnreb S., Tet. Lett: 22; 3815-3818, 1981). Защищенный альдегид аминокислоты можно получить восстановлением алюмогидридом лития (Fehrentz J.A., Castro B. Synthesis, 676-678, 1983). Защищенные альдегиды аминокислоты можно превращать в стандартных условиях, таких как нагревание в водном этаноле в присутствии ацетата натрия и соответствующего амина, гидразидсемикарбазида, тиосемикарбазида, циклических семикарбазидов или аминогуанидинов, с получением соответствующего защищенного имина аминокислоты. Эти соединения можно превращать в соединения формулы (I) стандартным снятием защиты с пептида и реакциями сочетания пептида с имеющимися в продаже аминокислотами.

В предпочтительном воплощении этого изобретения Y представляет собой группу формулы (II)



где $s=1-3$;

R^{12} , R^{13} независимо представляют собой H или алкил;

R^{14} представляет собой H, алкил, SO_3H или R^1 ;

E представляет собой CH_2 , CO или CS;

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

$t=1$;

$r=1$;

$m=1$;

$n=1$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2 , R^3 , R^4 независимо друг от друга представляют собой H, фенил, бензил, 3-бензотиенил, 2-тиенил, 2-тиазолил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-хинолил, 2-индолил, 3-индолил, этилбензол, 2-нафтил, 1-нафтил, парааминобензил, параазидобензил, парабромбензил, парагидрокси, паратретбутилбензил, паракарбоксобензил, параклорбензил, парацанобензил, 3,4-дихлорбензил, парафторбензил, парайодбензил, паранитробензил, пентафторбензил, парафенилбензил, метафторбензил, параметилбензил, триптолин-3-карбоновую кислоту, 5-метилтриптофан, 4-метилтриптофан, 3-метил-1H-индолил, 2-метил-1H-индолил, 2-амино-4-этилфенол, 2,6-дибром-4-этилфенол, 4-этил-2,6-дийод-фенол, 1-этокси-4-этилбензол, 1-этил-4-метоксibenзол, 4-этил-2-йод-фенол, (4-этилфенил)фенилметанон, 1-тиофен-2-илэтанол, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, 7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, моно-4-этилфениловый эфир серной кислоты, моно-4-этилфениловый эфир фосфорной кислоты, 4-этил-2-нитрофенол, 1-трет-бутокси-4-этилбензол и 4-(4-этилфеноксифенол);

R^1 представляет собой фенил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиразинил, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 2-индолил, 3-индолил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-тетрагидроимино[3,4-d]имидазол-2-он-ил, 4-феноксibenз-1-ил, которые возможно замещены галогеном, алкокси, галогеноалкилом или галогеноалкокси.

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (II);

Z представляет собой CO;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2 , R^3 , R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В более предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (II);

$s=1$;

R^{14} представляет собой H или метил;

E представляет собой CH_2 ;

R^{12} , R^{13} независимо представляют собой H или метил;

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

$t=1$;

$r=1$;

$m=1$;

$n=1$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;
 Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;
 Z^4 представляет собой Н или метил;
 R^2, R^3, R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и
 R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В более предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (II), $s=1$;

R^{14} представляет собой Н или метил;

E представляет собой CH_2 ;

R^{12}, R^{13} независимо представляют собой Н или метил;

Z представляет собой CO ;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

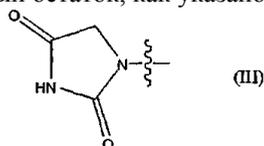
Z^4 представляет собой Н или метил;

R^2, R^3, R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой гидантоиновый остаток, как указано в качестве примера в формуле (III)



Z представляет собой CO ;

X представляет собой O ;

$t=1$;

$r=1$;

$m=1$;

$n=1$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой Н или метил;

R^2, R^3, R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (III);

Z представляет собой CO ;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой Н или метил;

R^2, R^3, R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (III);

Z представляет собой CO ;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2, R^3, R^4 независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (III);

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

$t=1$;

$r=1$;

$m=1$;

$n=1$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

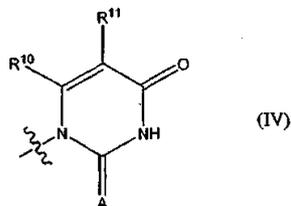
Z^4 представляет собой H или метил;

R^2, R^3, R^4 независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В другом предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV)



где R^{10}, R^{11} независимо представляют собой H, алкил, алкокси, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси;

A представляет собой O, S или NR^4 ;

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

$t=1$;

$r=1$;

$m=1$;

$n=1$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2, R^3, R^4 являются такими, как определено выше для формулы (II); и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

Z представляет собой CO;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2, R^3, R^4 независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

t=1;

r=1;

m=1;

n=1,

Z¹ представляет собой (CH₂)_t-R²;

Z² представляет собой (CH₂)_t-R³;

Z³ представляет собой (CH₂)_t-R⁴;

Z⁴ представляет собой H или метил;

R², R³, R⁴ независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R¹ является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

R¹⁰, R¹¹ независимо друг от друга представляют собой H, метил, OCH₃, OC₂H₅, F или CF₃;

A представляет собой O;

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

t=1;

r=1;

m=1;

n=1,

Z¹ представляет собой (CH₂)_t-R²;

Z² представляет собой (CH₂)_t-R³;

Z³ представляет собой (CH₂)_t-R⁴;

Z⁴ представляет собой H или метил;

R², R³, R⁴ независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R¹ является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

R¹⁰, R¹¹ независимо друг от друга представляют собой H, метил, OCH₃, OC₂H₅, F или CF₃;

A представляет собой O;

Z представляет собой CO;

t=1;

r=1;

m=0;

n=4;

Z¹ представляет собой (CH₂)_t-R²;

Z² представляет собой (CH₂)_t-R³;

Z³ представляет собой (CH₂)_t-R⁴;

Z⁴ представляет собой H или метил;

R², R³, R⁴ независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R¹ является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

R¹⁰, R¹¹ независимо друг от друга представляют собой H, метил, OCH₃, OC₂H₅, F или CF₃;

A представляет собой O;

Z представляет собой CO;

X представляет собой O;

t=1;

r=1;

m=1;

n=1,

Z¹ представляет собой (CH₂)_t-R²;

Z² представляет собой (CH₂)_t-R³;

Z³ представляет собой (CH₂)_t-R⁴;

Z⁴ представляет собой H или метил;

R^2 , R^3 , R^4 независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

В еще одном предпочтительном воплощении этого изобретения

Y представляет собой группу формулы (IV);

R^{10} , R^{11} независимо друг от друга представляют собой H, метил, OCH_3 , OC_2H_5 , F или CF_3 ;

A представляет собой O;

Z представляет собой CO;

$t=1$;

$r=1$;

$m=0$;

$n=4$;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_t-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_t-R^3$;

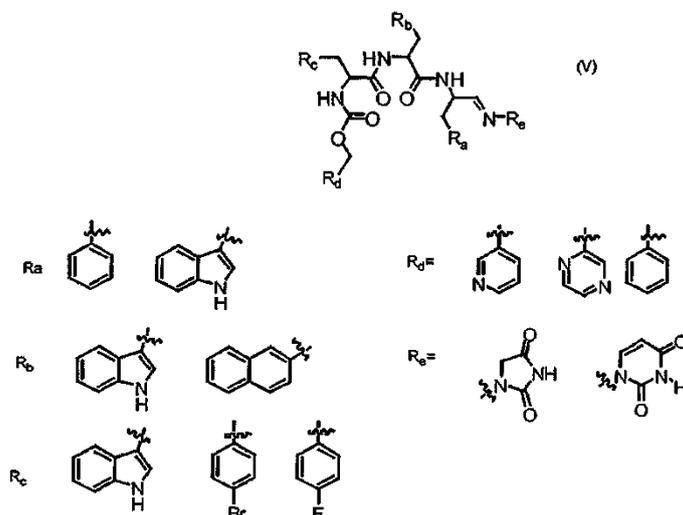
Z^3 представляет собой $(CH_2)_t-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2 , R^3 , R^4 независимо друг от друга представляют собой H, бензил или индолил, возможно замещенные галогеном; и

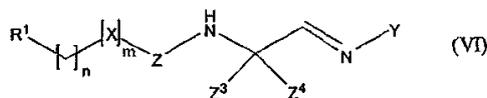
R^1 является таким, как определено выше для формулы (II).

Другое предпочтительное воплощение этого изобретения представляют собой соединения общей формулы V



где R_a , R_b , R_c , R_d и R_e независимо друг от друга выбраны, как определено выше.

Данное изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (VI) или их солям и стереоизомерам



где Y представляет собой $-NR_aR_b$, $-NR_cC=ONR_aR_b$, $-NR_cC=SNR_aR_b$, $-NR_cC=NR_dN_aR_b$, $-C=ONR_aR_b$, гетероцикл или арил;

R_a , R_b , R_c , R_d независимо представляют собой H, $-CN$, $-OH$, алкокси, $-SH$, алкилтио, $-CO_2R^4$, $-C(O)R^4$, $-SO_2NR^4$, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2R^4$, SO_3R^4 , $-NO_2$, $-NR^4R^5$, алкиламино, $-N=CR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4-CO$ -галогеноалкил, $-NR^4-SO_2$ -галогеноалкил, $-NR^4-SO_2$ -алкил, $-NR^4-CO$ -алкил, $-NR^4(CH_2)_n$ -гетероцикл, $-C(NR^4)NR^4$ -бензимидазолил, $-C(NR^4)NR^4$ -бензотиазолил, $-C(NR^4)NR^4$ -бензоксазолил, алкил, циклоалкил, $-O(CH_2)_n[O(CH_2)_n]_rOCH_3$, гидроксиалкил, гидроксициклоалкил, гидроксиалкиламино, галоген, галогеноалкил, галогеноалкилокси, арил, ариалкил или гетероцикл;

R^4 , R^4 , R^5 независимо представляют собой H, галоген, алкил, алкенил, алкинил, $-C(NR^7)NR^7R^8$, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_nNR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-N=CR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил(алкенил или -алкинил)амино, алкил-, алкенил- или алкинилами-но, гетероарил, алкил- алкенил- или алкиниларил или арил;

R^7 , R^7 , R^8 независимо представляют собой H, галоген, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил(-алкенил или -алкинил)амино, алкил-, алкенил- или алкиниларил или арил;

$n=0-8$;

m равно 0 или 1;

X представляет собой O или N;

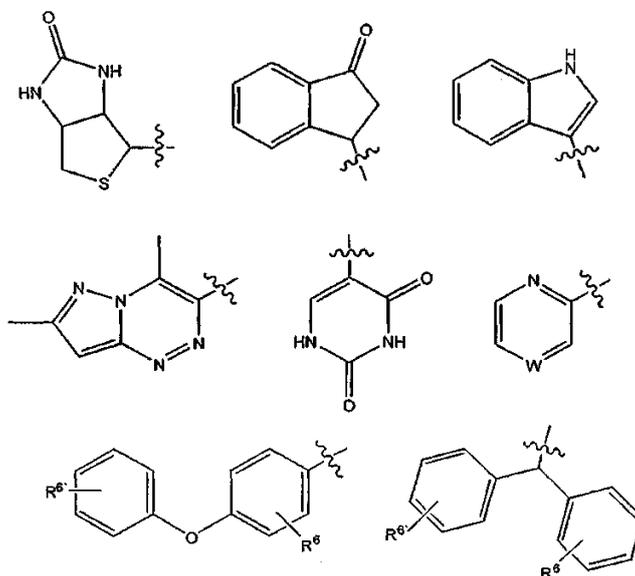
Z представляет собой H, CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ или простую связь;

Z^3 представляет собой CO-R^2 , CS-R^2 , $(\text{CH}_2)_t\text{-R}^2$ или боковую цепь встречающихся в природе аминокислот, которыми являются аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин или валин, и

в случае пролина Z^1 , Z^2 или Z^3 , соответственно атом углерода, к которому он присоединен, и группа $-\text{NH}$, которая присоединена к указанному атому углерода, представляют собой часть кольцевой системы боковой цепи пролина;

Z^4 представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, алкокси или циклоалкил;

R^1 и R^1 независимо друг от друга представляют собой H, OH, SH, NH_2 , CN, NO_2 , алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, -алкенил или -алкинил, гетероциклоалкил, -алкенил или -алкинил, галогеноалкил, -алкенил или -алкинил, алкил-, алкенил- или алкинилтио, галогеноалкил(алкенил, алкинил)окси, гидроксиалкил, -алкенил или -алкинил, гидроксиалкил(алкенил, алкинил)амино, алкил-, алкенил- или алкинилсульфинил, алкил-, алкенил- или алкинилсульфонил, алкил-, алкенил- или алкинилтиоалкил (алкенил, алкинил), алкил-, алкенил- или алкинилсульфинилалкил(алкенил, алкинил), алкил-, алкенил- или алкинилсульфонилалкил (алкенил, алкинил), алкоксиалкил(алкенил, алкинил), алкокси, арилокси, гетероарил, арил, галоген или остаток следующей формулы:



где W представляет собой N, CR^c ;

R^c представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галогеноалкил, гидроксиалкил, гидроксиалкиламино, алкиламино, гетероарил, алкиларил или арил;

R^6 , R^6 независимо друг от друга представляют собой H, OH, SO_3H , CO_2H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OPO_3H .

Соединения формул (I) и/или (VI) для использования в соответствии с этим изобретением могут образовывать соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, без ограничения, нетоксичные неорганические или органические соли, такие как ацетат, получаемый из уксусной кислоты; аконитат, получаемый из аконитовой кислоты; аскорбат, получаемый из аскорбиновой кислоты; бензоат, получаемый из бензойной кислоты; циннамат, получаемый из циннамовой кислоты; цитрат, получаемый из лимонной кислоты; эмбонат, получаемый из эмбоновой кислоты; энантат, получаемый из гептановой кислоты; формиат, получаемый из муравьиной кислоты; фумарат, получаемый из фумаровой кислоты; глутамат, получаемый из глутаминовой кислоты; гликолят, получаемый из гликолевой кислоты; хлорид, получаемый из соляной кислоты; бромид, получаемый из бромисто-водородной кислоты; лактат, получаемый из молочной кислоты; малеат, получаемый из малеиновой кислоты; малонат, получаемый из малоновой кислоты; манделат, получаемый из миндальной кислоты; метансульфонат, получаемый из метансульфоновой кислоты; нафталин-2-сульфонат, получаемый из нафталин-2-сульфоновой кислоты; нитрат, получаемый из азотной кислоты; перхлорат, получаемый из перхлорной кислоты; фосфат, получаемый из фосфорной кислоты; фталат, получаемый из фталевой кислоты; салицилат, получаемый из салициловой кислоты; сорбат, получаемый из сорбиновой кислоты; стеарат, получаемый из стеариновой кислоты; сукцинат, получаемый из янтарной кислоты; сульфат, получаемый из серной кислоты; тартрат, получаемый из винной кислоты; толуол-парасульфат получаемый из паратолуолсульфоновой кислоты; и другие. Такие соли могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники и описанными в предше-

ствующем уровне техники.

Другие соли, такие как оксалат, получаемый из щавелевой кислоты, которые не считаются фармацевтически приемлемыми, могут быть подходящими в качестве промежуточных соединений для получения соединений формул (I) и/или (VI) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров.

Таким образом, в одном из воплощений это изобретение относится к применению соединений формул (I) и/или (VI) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, если желательно с подходящими адъювантами и добавками, для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения опухолей и рака.

В предпочтительном воплощении заболевания и состояния, для которых могут быть использованы соединения по настоящему изобретению, включают в себя, без ограничения, рак, такой как гематологический (например, лейкоз, лимфома, миелома и другие), или солидные опухоли (например, молочной железы, простаты, печени, мочевого пузыря, легкого, пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, мочеполовой системы, желудочно-кишечный, кожи, поджелудочной железы, головного мозга, матки, ободочной кишки, головы и шеи, шейки матки и яичников, меланома, астроцитома, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, глиома, базальноклеточная и плоскоклеточная карцинома, саркомы, такие как саркома Капоши, остеосаркома и др.).

В еще одном воплощении это изобретение относится к применению соединений формул (I) и/или (VI) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, если желательно с подходящими адъювантами и добавками, для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося гиперпролиферацией кератиноцитов и/или Т-клеток.

Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболеваний, включающему введение эффективного количества соединений формул (I) и/или (VI) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров.

В другом предпочтительном воплощении это изобретение относится к применению соединений формул (I) и/или (VI) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, если желательно с подходящими адъювантами и добавками, для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения кожных заболеваний, при которых играет роль гиперпролиферация кератиноцитов, особенно предпочтительно кожных заболеваний, выбранных из группы, состоящей из псориаза, атопического дерматита, старческих кератозов, гиперкератозов, таких как эпидермолитический гиперкератоз, чечевицеобразный персистирующий гиперкератоз, фолликулярный кератоз и ихтиоз.

Термин "лечение" в соответствии с настоящим изобретением предназначен для обозначения полного или частичного излечения заболевания, или облегчения заболевания, или остановки прогрессирования данного заболевания.

Кроме того, это изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболеваний, включающему введение эффективного количества соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров. В предпочтительном воплощении эти заболевания характеризуются гиперпролиферацией кератиноцитов и/или Т-клеток, в частности воспалительные расстройства и иммунные расстройства, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из болезни Аддисона, гнездной алопеции, анкилозирующего спондилоартрита, гемолитической анемии (anemia haemolytica), пернициозной анемии (anemia perniciousa), афт, афтозного стоматита, артрита, артериосклеротических расстройств, остеоартрита, ревматоидного артрита, аспермии, бронхиальной астмы, аутоиммунной астмы, аутоиммунного гемолиза, болезни Бехчета, болезни Бека, воспалительного заболевания кишечника, лимфомы Беркитта, болезни Крона, хориоидита, неспецифического язвенного колита, целиакии, криоглобулинемии, герпетического дерматита, дерматомиозита, инсулинозависимого диабета типа I, юношеского диабета, идиопатического несахарного диабета, инсулинозависимого сахарного диабета, аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний, контрактуры Дюпюитрена, энцефаломиелиита, аллергического энцефаломиелиита, факоанафилактического эндофтальмита, аллергического энтерита, аутоиммунного энтеропатического синдрома, нодозной лепроматозной эритемы, идиопатического лицевого паралича, синдрома хронической усталости, ревматической лихорадки, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, болезни Хаммена-Рича, болезни Хашимото, тиреоидита Хашимото, внезапной потери слуха, нейросенсорной тугоухости, хронического гепатита, болезни Ходжкина, пароксизмальной гемоглобинурии, гипогонадизма, регионарного илеита, ирита, лейкопении, лейкоза, диссеминированной красной волчанки, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, злокачественной лимфогранулемы, инфекционного мононуклеоза, тяжелой псевдопаралитической миастении, поперечного миелита, первичной идиопатической микседемы, нефроза, симпатической офтальмии, гранулематозного орхита, панкреатита, пузырчатки, обыкновенной пузырчатки, нодозного полиартериита, первичного хронического полиартрита, полимиозита, острого полирадикулита, псориаза, пурпуры, гангренозной пиодермии, тиреоидита Де Кервена, синдрома Рейтера, саркоидоза, атаксического склероза, прогрессирующего системного склероза, склерита, склеродермии, рассеянного склероза, диссеминированного склероза, приобретенной атрофии селезенки, бесплодия из-за антител против сперматозоидов, тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тимомы, острого переднего увеита, витилиго, заболеваний, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS), вирусом иммунодефицита че-

ловека (ВИЧ), тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) и вирусом Эпштейна-Барр (EBV), таких как синдром Шегрена, ассоциированная с вирусом (AIDS или EBV) В-клеточная лимфома, паразитарных заболеваний, таких как лейшманиоз, и болезненных состояний ослабленного иммунитета, таких как вирусные инфекции после трансплантации аллотрансплантата, AIDS, рак, хронический активный гепатит, диабет, синдром токсического шока и пищевое отравление.

В более предпочтительном воплощении эти заболевания представляют собой кожные заболевания, при которых играют роль Т-клетки, предпочтительно заболевания, выбранные из группы, состоящей из псориаза, атопического дерматита, гнездовой алопеции, тотальной алопеции, субтотальной алопеции, универсальной алопеции, диффузной алопеции, системной красной волчанки кожи, плоского лишая, дерматомиозита кожи, атопической экземы, кольцевидной склеродермии, склеродермии, обыкновенного псориаза, псориаза головы, каплевидного псориаза, псориаза кожных складок, краевой гнездовой алопеции, андрогенной алопеции, аллергической контактной экземы, раздражающей контактной экземы, контактной экземы, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, вегетирующей пузырчатки, рубцующего пемфигоида слизистых оболочек, буллезного пемфигоида, мукозного пемфигоида, дерматита, герпетического дерматита Дюринга, крапивницы, липоидного некробиоза, нодозной эритемы, хронического лишая Видаля, простого ограниченного хронического пруриго, узловатого пруриго, острого пруриго, линейного IgA-зависимого дерматоза, полиморфных фотодерматозов, солнечной эритемы, склерозирующего и атрофического лишая, экзантемы кожи, лекарственной экзантемы, хронической прогрессирующей пурпуры, дисгидротической экземы, стойкой лекарственной экзантемы, фотоаллергической кожной реакции, простого периорального лишая, дерматита и реакции "трансплантат против хозяина", акне, красных угрей, рубцевания, келоидов и витилиго.

В еще более предпочтительном воплощении это заболевание представляет собой кожное заболевание, в котором играет роль гиперпролиферация кератиноцитов. Особенно предпочтительными заболеваниями являются псориаз, атопический дерматит, старческий кератоз, гиперкератозы, такие как эпидермолитический гиперкератоз, чечевицеобразный персистирующий гиперкератоз, фолликулярный кератоз и ихтиозы.

Соединения по этому изобретению и лекарственные средства, изготавливаемые с ними, обычно полезны для лечения клеточно-пролиферативных расстройств, для лечения или профилактики иммунологических заболеваний и состояний (таких как, например, воспалительные заболевания, нейроиммунологические заболевания, аутоиммунные заболевания или др.).

Соединения по настоящему изобретению могут быть дополнительно использованы при заболеваниях, которые вызваны заражением простейшими у людей и животных. Такими патогенными в ветеринарии и у человека простейшими предпочтительно являются внутриклеточные активные паразиты типа Apicomplexa или Sarcocystis, особенно Trypanosoma, Plasmodium, Leishmania, Babesia и Theileria, Cryptosporidia, Sarcocystida, Amoebiasis, Coccidia и Trichomonads. Эти активные вещества или соответствующие лекарственные средства являются особенно подходящими для лечения тропической малярии (Malaria tropica), вызываемой Plasmodium falciparum, трехдневной малярии (Malaria tertiana), вызываемой Plasmodium vivax или Plasmodium ovale, и четырехдневной малярии (Malaria quartana), вызываемой Plasmodium malariae.

Они также являются подходящими для лечения токсоплазмоза, вызываемого Toxoplasma gondii, кокцидиоза, вызываемого, к примеру, Isospora belli, кишечного саркоспоридиоза, вызываемого Sarcocystis suis hominis, дизентерии, вызываемой Entamoeba histolytica, криптоспоридиоза, вызываемого Cryptosporidium parvum, болезни Шагаса, вызываемой Trypanosoma cruzi, африканского трипаномоза, вызываемого Trypanosoma brucei rhodesiense или gambiense, кожной и висцеральной, а также других форм лейшманиоза. Они также являются подходящими для лечения животных, инфицированных ветеринарными патогенными простейшими, такими как Theileria parva, патоген, вызывающий бычью лихорадку восточного побережья, Trypanosoma congolense congolense или Trypanosoma vivax vivax, Trypanosoma brucei brucei, патогены, вызывающие болезнь Нагана (Nagana) у крупного рогатого скота в Африке, Trypanosoma brucei evansi, вызывающая болезнь Сурра (Surra), Babesia bigemina, патоген, вызывающий техасскую лихорадку у крупного рогатого скота и бизонов, Babesia bovis, патоген, вызывающий европейский бычий бабезиоз, а также бабезиоз у собак, кошек и овец, Sarcocystis ovis и ovifelis, патогены, вызывающие саркоцистиоз у овец, крупного рогатого скота и свиней, Cryptosporidia, патогены, вызывающие криптоспоридиоз у крупного рогатого скота и птиц, разновидности Eimeria и Isospora, патогенов, вызывающих кокцидиоз у кроликов, крупного рогатого скота, овец, коз, свиней и птиц, в частности у кур и индеек.

Применение соединений по настоящему изобретению является предпочтительным, в частности, для лечения инфекций, представляющих собой кокцидиоз и малярию, или для изготовления лекарственного средства или корма для лечения этих заболеваний. Это лечение может быть профилактическим или лечебным. При лечении малярии соединения по настоящему изобретению можно объединять с другими противомаларийными агентами.

Соединения по настоящему изобретению могут быть дополнительно использованы для профилактики и/или лечения инфекционных заболеваний, вызываемых, среди прочего, бактериями и вирусами, включая оппортунистические инфекции у млекопитающего, в том числе человека. Указанный способ включает введение млекопитающему количества по меньшей мере одного соединения общих формул (I) и/или (VI) и/или его фармацевтически приемлемых солей, эффективного для предотвращения и/или лечения указанного инфекционного заболевания и/или оппортунистической инфекции.

Соединения формул (I) и/или (VI) и их фармакологически приемлемые соли могут быть введены животным, предпочтительно млекопитающим и, в частности, людям, как терапевтические средства сами по себе, как смеси одного с другим или в форме фармацевтических композиций, которые делают возможным энтеральное или парентеральное применение и которые содержат в качестве активного компонента эффективную дозу по меньшей мере одного соединения формул (I) и/или (VI) или его соли, в дополнение к общепринятым фармацевтически безвредным эксципиентам и добавкам. Соединения формул (I) и/или (VI) могут быть также введены в форме их солей, получаемых взаимодействием соответствующих соединений с физиологически приемлемыми кислотами и основаниями.

Изготовление лекарственных средств, содержащих соединения формул (I) и/или (VI) по изобретению, и их применение могут быть осуществлены в соответствии с хорошо известными фармацевтическими способами.

Хотя соединения формул (I) и/или (VI) по изобретению для применения в терапии могут быть введены в форме неочищенного химического соединения, предпочтительно введение активного ингредиента, возможно в форме физиологически приемлемой соли, в фармацевтической композиции вместе с одним или более адьювантом, эксципиентом, носителем, буфером, разбавителем и/или другим общепринятым фармацевтическим вспомогательным веществом. Такие соли соединений могут быть безводными или сольватированными.

В предпочтительном воплощении в этом изобретении предложены лекарственные средства, содержащие соединения формул (I) и/или (VI) по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры вместе с одним или более фармацевтически приемлемым носителем и, возможно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами. Носитель(и) должен(ны) быть "приемлемым(и)" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и безвредным(и) для их реципиента.

Лекарственное средство по изобретению может быть подходящим для перорального, ректального, бронхиального, назального, местного, буккального, сублингвального, чрескожного, вагинального или парентерального (включая кожную, подкожную, внутримышечную, внутрибрюшинную, внутривенную, интраартериальную, интрацеребральную, внутриглазную инъекцию или инфузию) введения или в форме, подходящей для введения ингаляцией или инсуффляцией, включая введение порошкового и жидкого аэрозоля или посредством систем постоянного высвобождения. Подходящие примеры систем постоянного высвобождения включают в себя полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение по изобретению, которые могут быть представлены в виде изделий определенной формы, например пленок или микрокапсул.

Соединения по изобретению вместе с общепринятым адьювантом, носителем или разбавителем можно, таким образом, поместить в форму лекарства и его стандартных лекарственных форм. Такие формы включают в себя твердые формы и, в частности, таблетки, заполненные капсулы, порошки и гранулы, и жидкости, в частности водные или неводные растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры и капсулы, заполненные ими, все для перорального применения, суппозитории для ректального введения и стерильные инъекционные растворы для парентерального применения. Такие лекарства и их стандартные лекарственные формы могут содержать общепринятые ингредиенты в общепринятых соотношениях с дополнительными активными соединениями или началами или без них, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с предназначенным для применения диапазоном суточной дозировки.

Соединение, используемое в соответствии с этим изобретением, можно вводить в широком разнообразии пероральных и парентеральных лекарственных форм. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что нижеследующие лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента либо соединение формул (I) и/или (VI) по изобретению, либо его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Для изготовления лекарственного средства из соединений формул (I) и/или (VI) фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Композиции твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно или более веществ, которые могут также действовать как разбавители, корригенты, сольубилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие агенты, консерванты, разрыхлители для таблеток или инкапсулирующее вещество.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимую связующую способность, в подходящих соотношениях и спрессован в форму желаемого размера. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "композиция" предназначен для включения композиции активного соединения с инкапсулирующим веществом в качестве носителя, образующим капсулу, в которой активный компонент с носителями или без них окружен носителем, который тем самым находится в ассоциации с ним. Аналогичным образом включены облатки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки можно использовать в качестве твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для изготовления суппозиторий сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицерида жирной кислоты или масло какао, и в нем гомогенно диспергируют активный компонент, например, перемешиванием. Расплавленную гомогенную смесь затем вливают в формы подходящего размера, оставляют охлаждаться и тем самым затвердеть. Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту носители, известные в данной области техники как подходящие. Жидкие препараты включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Например, жидкие препараты для парентеральной инъекции можно изготавливать в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля.

Соединения формул (I) и/или (VI) по настоящему изобретению могут быть, таким образом, изготовлены в виде препарата для парентерального введения (например, инъекцией, например болюсной инъекцией или непрерывной инфузией) и могут быть представлены в стандартной лекарственной форме в ампулах, предварительно заполненных шприцах, инфузии малого объема или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Эти композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для препаратов, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть в порошковой форме, полученной асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора, для восстановления влагосодержания подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед использованием. Водные растворы, подходящие для перорального применения, можно получать растворением активного компонента в воде и добавлением подходящих красителей, корригентов, стабилизаторов и загустителей, как желательное. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно изготавливать диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения, непосредственно перед использованием, в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, корригенты, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизаторы и т.п.

В одном из воплощений настоящего изобретения лекарственное средство применяют местно или системно или комбинацией этих двух путей.

В особенно предпочтительном воплощении настоящего изобретения лекарственное средство применяют местно. Это снижает возможные побочные эффекты и ограничивает необходимое лечение пораженными областями.

В другом особенно предпочтительном воплощении настоящего изобретения лекарственное средство применяют системно.

Предпочтительно лекарственное средство изготавливают в форме мази, геля, пластыря, эмульсии, лосьона, пенки, крема из системы смешанных фаз или амфифильной эмульсии (смешанные фазы масло/вода-вода/масло), липосом, трансферсом, пасты или порошка.

Мази и кремы можно, например, изготавливать с водной или масляной основой при добавлении подходящих загустителей и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны можно изготавливать с водной или масляной основой, и они в общем также содержат один или более эмульгирующий агент, стабилизирующий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, загуститель или краситель.

Композиции, подходящие для местного введения в ротовой полости, включают в себя лепешки, содержащие активный агент в корригирующей основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии применяют непосредственно в носовую полость общепринятыми способами, например капельницей, пипеткой или спреем. Эти композиции могут быть представлены в одно- или многодозовой форме. В случае капельницы или пипетки это может осуществить пациент путем введения соответствующего, заранее определенного объема раствора или суспензии. В случае спрея это может быть осуществлено, например, посредством дозирующего распылительного насоса для спрея.

Введение в дыхательные пути можно также осуществлять посредством аэрозольного препарата, в котором активный ингредиент предложен в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC), например дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. Удобным является то, что аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно контролировать предоставлением дозирующего клапана.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть предложены в форме сухого порошка, например порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Удобным является то, что порошковый носитель будет образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть предложена в стандартной лекарственной форме, например в капсулах или картриджах, например, из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить посредством ингалятора.

В композициях, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные композиции, соединение обычно будет иметь малый размер частиц, например порядка 5 мкм или менее. Такой размер частиц можно получать способами, известными в данной области техники, например микро-низацией.

Когда желательно, могут быть использованы композиции, адаптированные для достижения постоянного высвобождения активного ингредиента.

Фармацевтические композиции предпочтительно представлены в виде стандартных лекарственных форм. В таких формах препарат разделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такой как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также стандартной лекарственной формой может быть сама капсула, таблетка, облатка или лепешка или в упакованной форме может быть подходящее количество любой из них. Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения и непрерывной инфузии являются предпочтительными композициями.

Дополнительные подробности в отношении методик изготовления и введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, Pa.).

Фармацевтические композиции могут также содержать два или более соединения формул (I) и/или (VI) или их фармакологически приемлемых солей, а также других терапевтически активных веществ.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в форме одного соединения в отдельности или в комбинации с другими активными соединениями, например с лекарственными средствами, уже известными для лечения вышеупомянутых заболеваний, причем в последнем случае отмечен благоприятный дополнительный усиливающий эффект. Подходящие количества для введения людям находятся в диапазоне от 0,5 до 500 мг.

Для изготовления фармацевтических препаратов можно использовать фармацевтически инертные неорганические или органические эксципиенты. Для получения пилюль, таблеток, таблеток с оболочкой и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или их производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д. Эксципиентами для мягких желатиновых капсул и суппозиторий являются, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, натуральные или гидрогенизированные масла и т.д. Подходящими эксципиентами для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, полиолы и т.д. Подходящими эксципиентами для приготовления инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, глицерин, полиолы или растительные масла.

В общем суточная доза приблизительно от 0,1 до 500 мг, предпочтительно от 1 до 50 мг на субъекта человека является подходящей в случае перорального введения. В случае других форм введения суточная доза также находится в таком же диапазоне. Для местной доставки в зависимости от проницаемости кожи, типа и тяжести заболевания и в зависимости от типа препарата и частоты введения различные концентрации активных соединений в лекарстве могут быть достаточными, чтобы вызывать терапевтический эффект посредством местного нанесения. Предпочтительно концентрация активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в лекарстве в соответствии с этим изобретением находится в диапазоне от 1 мкмоль/л до 100 ммоль/л.

Следующие примеры и графические материалы включены для демонстрации предпочтительных воплощений этого изобретения. Специалисту в данной области техники понятно, что методики, раскрытые в нижеследующих примерах, являются методиками, обнаруженными авторами изобретения как хорошо работающие на практике согласно этому изобретению, и, таким образом, их можно считать предпочтительными способами его практического применения.

Примеры

Сокращения: мин - минута(ы); ч - час(ы); к.т. - комнатная температура; Phe - фенилаланин; Trp - триптофан; TBTU - тетрафторборат O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония; 2-Nal - L-2-нафтилаланин; Z - бензилоксикарбонил.

Спектры ЯМР: Bruker Avance 300 МГц. Спектры записывали при 305 К и 300,13 МГц (¹H-ЯМР) соответственно при использовании пика остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта (DMCO-d₆, δ_H=2,49; CD₃OD, δ_H=3,31; CDCl₃, δ_H=7,26; CD₃CN, δ_H=1,93; (CD₃)₂CO, δ_H=2,05).

Аналитическая жидкостная хроматография/масс-спектрометрия при ионизации электрораспылением (LC/ESI-MS).

Система ввода: 2× Waters 600 Multisolvant Delivery System. Петля для пробы на 50 мкл; колонка: Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Дармштадт), 50×4,6 мм, с 2-мкм префильтром (Merck).

Элюент А: H₂O+0,1% HCO₂H;

Элюент Б: MeCN.

Градиент: от 5% Б до 100% Б за 5 мин; поток: 3 мл/мин.

Моноквадрупольный масс-спектрометр с источником электрораспыления: Waters LCZ.

Метод масс-спектрометрии: MS8minPM-80-800-20V; режим сканирования: положительные/отрицательные ионы при m/z 80-800 в 1 с; капилляр: 3,5 кВ; напряжение на конусе: 20 В; напряжение на умножителе: 400 В; температура зонда и десольватирующего газа: 120 и 350°C соответственно.

Детектор поглощения: Waters 2487 Dual X, настроенный на 254 нм.

Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (HPLC-MS).

Система ввода: Waters 600 Multisolvant Delivery System с препаративными насадками насоса. Петля для пробы на 2000 или 5000 мкл.

Колонка: Waters X-Terra RP18, 7 мкм, 19×150 мм с защитным картриджем X-Terra RP18, 7 мкм, 19×10 мм, используемая при скорости потока 20 мл/мин, или YMC ODS-A, 120 А, 40×150 мм с защитным картриджем X-Terra RP18, 7 мкм, 19×10 мм, используемая при скорости потока 50 мл/мин.

Подготовительный растворитель: MeCN-H₂O-HCO₂H 80:20:0,05 (об./об./об.).

Элюент А: H₂O+0,1% HCO₂H;

Элюент Б: MeCN.

Разные линейные градиенты от 5 до 100% элюента Б в зависимости от пробы.

Вводимый объем: 500-2000 мкл в зависимости от пробы.

Моноквадрупольный масс-спектрометр с источником электрораспыления: Waters ZQ.

Режим сканирования положительных или отрицательных ионов: при m/z 80-800 за 1 с; капилляр: 3,5 или 3,0 кВ; напряжение на конусе: 20 В; напряжение на умножителе: 400 В; температура зонда и десольватирующего газа: 120 и 350°C соответственно.

Коллектор фракций: Waters II со сбором фракций по массе.

Детектор: Waters 996 с фотодиодной матрицей.

Синтез Phe-аминогидантоина в форме гидрохлоридной соли.

Вос-Phe-альдегид (2 ммоль), аминокгидантоин (2 ммоль) и ацетат натрия (4 ммоль) растворяли в 20 мл смеси этанол/вода (1:1). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердый продукт (Вос-Phe-аминогидантоин) отфильтровывали и сушили в вакууме.

Получившийся Вос-Phe-аминогидантоин (0,25 ммоль) растворяли в 5 мл 4 М HCl в диоксане. Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого растворитель удаляли и остаток промывали диэтиловым эфиром. Твердый продукт сушили в вакууме.

Альтернативный синтез трет-бутилового эфира {1-[(2,4-диоксо-имидазолидин-1-илимино)-метил]-2-фенилэтил}-карбаминовой кислоты.

Вос-L-Phe-альдегид (получали от Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Бубендорф, Швейцария) (2 ммоль), аминокгидантоин (2 ммоль) растворяли в 50 мл триметилортоформиата и 2 ммоль диизопропиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли в вакууме, к масляному остатку добавляли воду. Остаток отвердевает после стояния на холоде. Твердый продукт отфильтровывали и сушили в вакууме.

1-(2-Амино-3-фенилпропилиденамино-имидазолидин-2,4-дион.

трет-Бутиловый эфир {1-[(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)метил]-2-фенилэтил}карбаминовой кислоты (0,25 ммоль) растворяли в 5 мл 4 М HCl в диоксане (другие концентрации HCl и различные периоды времени проведения взаимодействия могут быть использованы для удаления группы Вос). Также для удаления группы Вос можно использовать трифторуксусную кислоту в различных концентрациях.

Раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого растворитель удаляли и остаток промывали диэтиловым эфиром. Твердый продукт сушили в вакууме.

Соединение 1.

Z-Trp-Trp-OH (0,1 ммоль), 1-гидроксibenзотриазолгидрат (0,1 ммоль) и TBTU (0,1 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде и перемешивали при к.т. Через несколько минут добавляли порциями Phe-аминогидантоин (0,11 ммоль), растворенный в диметилформамиде, и эту реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры в течение 18 ч. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1 моль/л HCl и 10% Na₂CO₃ и затем сушили над MgSO₄. Эту реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

Альтернативный синтез соединения 1.

трет-Бутил-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-илкарбамат (а).

10,00 г (37,69 ммоль) N-t-Вос-L-фенилаланина, 4,87 г (37,69 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 3,68 г (37,69 ммоль) гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина растворяли в 50 мл N,N-диметилформамида. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляют 7,23 г (37,69 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида порциями при перемешивании. Перемешивание продолжали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия, 5% лимонной кислотой и водой. Раствор сушили сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме и продукт сушили в высоком вакууме.

Выход 10,00 г.

Гидрохлорид 2-амино-N-метокси-N-метил-3-фенилпропанамида (б).

10,00 г (32,43 ммоль) соединения (а) растворяли в 100 мл 4 М HCl в диоксане и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток промывали эфиром на фильтре, фильтровали и сушили в вакууме.

Выход: 8,85 г белого твердого вещества.

Бензиловый эфир (2-(1H-индол-3-ил)-1-{2-(1H-индол-3-ил)-1-[1-(метоксиметилкарбамоил)-2-фенилэтилкарбамоил]этилкарбамоил}этилкарбаминовой кислоты (в).

8,85 г (36,16 ммоль) соединения (б), 18,97 г (36,16 ммоль) Z-Trp-Trp-OH, 4,89 г (36,16 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 9,35 г (72,33 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина растворяли в 200 мл безводного N,N-диметилформамида. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли порциями при перемешивании 15,09 г (39,78 ммоль) гексафторфосфата O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия. Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, растворяли в этилацетате и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, 5% лимонной кислотой, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 34,59 г неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием элюента дихлорметан:метанол:конц. аммиак = 90:10:1 в качестве элюента.

Выход: 20 г.

Бензиловый эфир [1-[1-(1-формил-2-фенилэтилкарбамоил)-2-(1H-индол-3-ил)этилкарбамоил]-2-(1H-индол-3-ил)этилкарбаминовой кислоты (г).

1,00 г (1,40 ммоль) соединения (в) растворяли в 10 мл безводного ТГФ и охлаждали на бане из изопропанола/сухого льда. К этому раствору добавляли 2 мл 1 М алюмогидрида лития в безводном ТГФ и перемешивали раствор в течение 1-2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, этилацетатную фазу сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. После сушки в высоком вакууме получали 1,03 г желтой пены. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 1.

1,03 г (1,57 ммоль) соединения (г) растворяли в смеси 5 мл триметилортоформиата и 5 мл ДМФ. Затем добавляли 0,24 г (1,57 ммоль) гидрохлорида 1-аминогидантоина и 0,20 г (1,57 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку добавляли воду с получением твердого продукта. Этот твердый продукт отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,73 г неочищенного продукта.

Очистка флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан:метанол = 90:10) на силикагеле дает 0,31 г чистого продукта.

L-изомер соединения 1. L-Phe-L-Trp-L-Z-Trp

Химический сдвиг	Корреляция	Число протонов	Мультиплетность (константа взаимодействия)
11,1431 м.д.	NH _{Hyd}	1H	
10,7858 м.д.	H ϵ _{Trp1}	1H	d (1,9 Гц)
10,7514 м.д.	H ϵ _{Trp2}	1H	d (2,1 Гц)
8,1784 м.д.	NH _{Phe}	1H	d (8,2 Гц)
8,0274 м.д.	NH _{Trp1}	1H	d (8,4 Гц)
7,5982 м.д.	H χ _{2 Trp2}	1H	d (7,4 Гц)
7,5686 м.д.	H χ _{2 Trp1}	1H	d (7,9 Гц)
7,349-6,925 м.д.	H _{аром} в Trp1, Trp2, Z, Phe, H δ в Trp1, Trp2 NH _{Trp2}	19H	m
6,7041 м.д.	H _{Hyd}	1H	d (4,9 Гц)
4,9344 м.д.	CH _{2 Z}	2H	m
4,5686 м.д.	H α _{Trp1}	1H	m
4,3093 м.д.	H α _{Trp2}	1H	m
3,980 м.д.	CH _{2 Hyd}	2H	s
3,137-2,778 м.д.	H β, γ в Phe, Trp1, Trp2	6H	m

Соединение 2 и 3.

Соединение 1 (0,13 ммоль) растворяли в 5 мл метанола. Добавляли 10 мг палладия на углероде (Pd/C) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток и соответствующую карбоновую кислоту (0,1 ммоль) растворяли в 1 мл безводного диметилформамина. Добавляли гидроксibenзотриазол, ТВТУ и диизопропилэтиламин (0,1 ммоль каждого) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток снова растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1 моль/л HCl и 10% Na₂CO₃ и затем сушили над MgSO₄. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме. Соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

Соединение 4.

Соединение 1 (0,13 ммоль) растворяли в 5 мл метанола. Добавляли 10 мг Pd/C и эту смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли под вакуумом. Этот остаток и пиридин-3-илметилловый эфир 4-нитрофениловый эфир угольной кислоты (0,1 ммоль) растворяли в 1 мл безводного ДМФ и добавляли диизопропилэтиламин (0,1 ммоль) при 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли этилацетатом. Раствор промывали 1 моль/л HCl и 10% Na₂CO₃ и затем сушили над MgSO₄. Эту реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

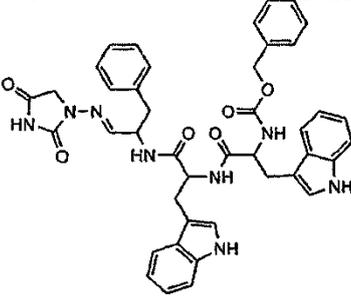
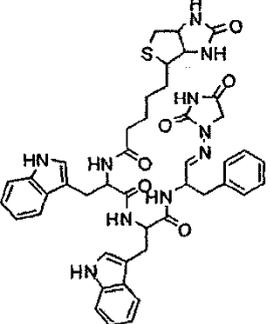
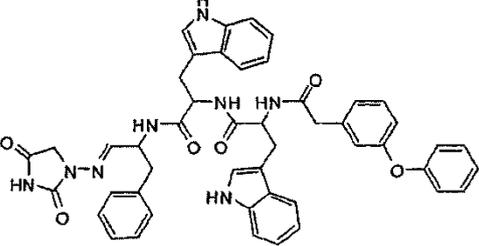
Соединение 5.

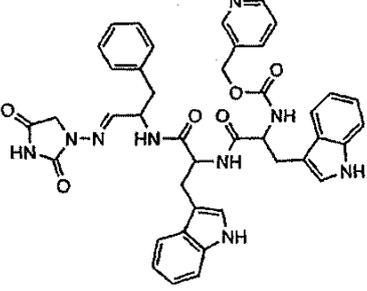
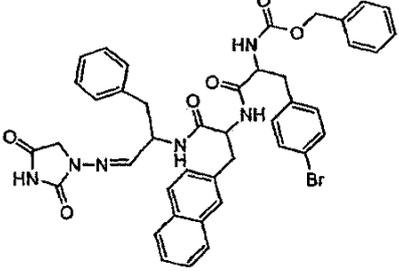
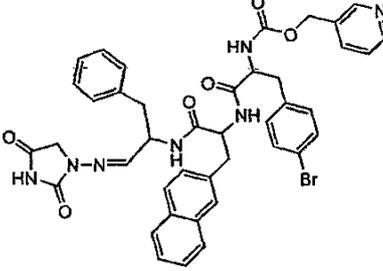
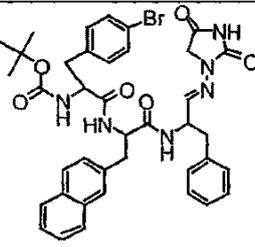
Z-pBromPhe-2-Nal-OH (0,1 ммоль), 1-гидроксibenзотриазолгидрат (0,1 ммоль) и ТВТУ (0,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде и перемешивали при к.т. Через несколько минут добавляли порциями Phe-аминогидантоин (0,11 ммоль), растворенный в диметилформамиде, и диизопропилэтиламин (0,1 ммоль) и перемешивали эту реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли этилацетатом. Раствор промывали 1 моль/л HCl и 10% Na₂CO₃ и затем сушили над MgSO₄. Эту реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

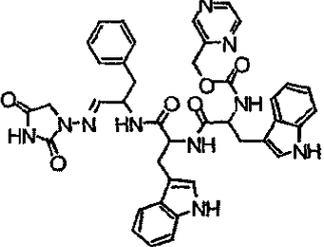
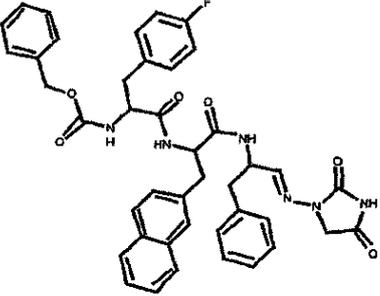
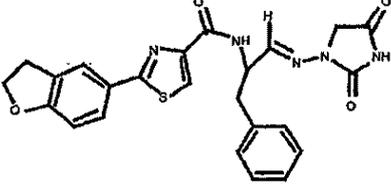
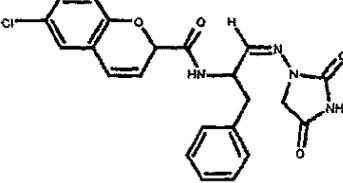
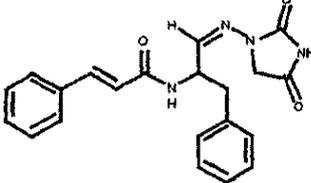
Соединение 6.

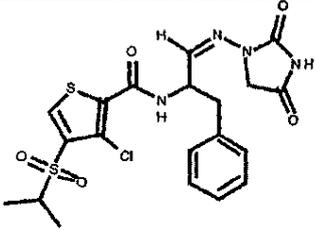
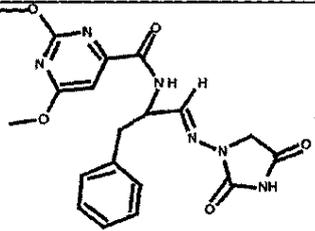
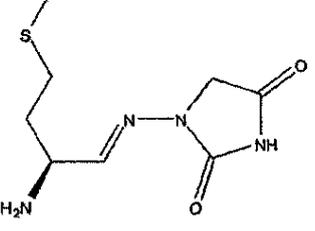
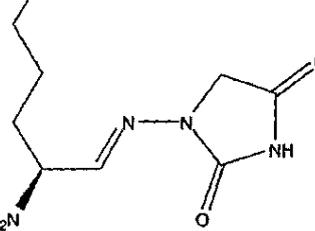
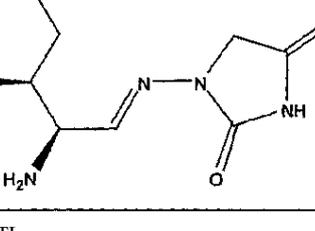
Соединение 5 (0,13 ммоль) растворяли в 5 мл метанола. Добавляли 10 мг Pd/C и эту смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Этот остаток и пиридин-3-илметилловый эфир 4-нитрофениловый эфир угольной кислоты (0,1 ммоль) растворяли в 1 мл безводного диметилформамина и добавляли диизопропилэтиламин (0,1 ммоль) при 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток разбавляли этилацетатом. Раствор промывали 1 моль/л HCl и 10% Na₂CO₃ и затем сушили над MgSO₄. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Соединение очищали препаративной ВЭЖХ.

Примеры соединений формул (I) и/или (VI) (1-9) и формул (VI) (10-16) по настоящему изобретению включают, без ограничения, следующие.

Соед.	Структура	IC ₅₀ с протеосомами человека	[M+H] ⁺
1		157 нМ	753
2		76 нМ	845
3		224 нМ	829

4		61 нМ	754
5		наномолярная	804
6		наномолярная	805
7		наномолярная	Не измерено

8		133 нМ	Не измерено
9		нанолярная	Не измерено
10		3,5 мкМ	476
11		3,54 мкМ	439
12		2,21 мкМ	377

13		Не измерено	497
14		2,96 мкМ	413
15		Не измерено	Не измерено
16		Не измерено	Не измерено
17		Не измерено	Не измерено

Биологическая активность.

Химотрипсиновую активность 20S-протеосом (Immatics, Тюбинген) определяли с использованием аппаратов для прочтения планшетов Tecan Ultra и Suc-LLVT-AMC в качестве субстрата (Bachem). В лунках черного 96-луночного полипропиленового планшета смешивали 2 мкл соответствующего ингибитора, растворенного в ДМСО, с 50 мкл раствора субстрата (25 мМ HEPES, pH 7,5, при 20°C, 0,5 мМ ЭДТА и Suc-LLVT-AMC (в соответствующей концентрации)) и инициировали реакцию добавлением 150 мкл раствора протеосом (1,3 мкг/мл 20S-протеосом в 25 мМ HEPES, pH 7,5 при 20°C, 0,5 мМ ЭДТА, 0,033% (мас./об.) додецилсульфата натрия (SDS)). Гидролиз субстрата отслеживали флуоресцентной спектроскопией (длина волны возбуждения: 360 нм; длина волны испускания: 465 нм) в течение 20 мин при 30°C и начальные скорости вычисляли и выражали как изменение относительных единиц флуоресценции (RFU) в секунду.

Активность катепсина S (Biomol) определяли с использованием аппарата для прочтения планшетов Tecan Ultra и Z-Val-Arg-Arg-AMC в качестве субстрата (Bachem). В лунках черного 96-луночного полипропиленового планшета смешивали 1 мкл соответствующего ингибитора, растворенного в ДМСО, с 90 мкл раствора фермента (0,09 нМ катепсина S в 25 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 1 мМ дитиотрейтола (DTT)). Реакцию начинали добавлением 10 мкл субстрата (400 мкМ в 25 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 1 мМ DTT). Гидролиз субстрата отслеживали флуоресцентной спектроскопией (длина волны возбуждения: 360 нм; длина волны испускания: 465 нм) в течение 10 мин при комнатной температуре (22°C) и начальные скорости вычисляли и выражали как изменение относительных единиц флуоресценции

(RFU) в секунду. Активные соединения показали ингибирование от 200 нМ до 10 мкМ.

Влияние соединений по изобретению на пролиферацию кератиноцитов.

В индивидуальные лунки 96-луночного титрационного микропланшета для культур тканей (Greiner) вносили по 100 мкл среды, содержащей 14000 клеток. Среда представляла собой Earle's MEM + 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS) (полная среда). Планшеты инкубировали в течение 24 ч для обеспечения прикрепления клеток. После этого среду удаляли и к клеткам добавляли 100 мкл среды для обработки, содержащей разные концентрации соединений, отрицательные (клеточная культура с культуральной средой (Earle's MEM с 10% FCS)) и положительные контрольные экстракты (3,13-250 мкг/мл SDS в Earle's MEM с 10% FCS и 10% деионизированной воды) и контроль растворителя (клеточная культура с культуральной средой (Earle's MEM с 10% FCS) и 1% (об./об.) ДМСО для соединений или 10% (об./об.) деионизированной воды для SDS) соответственно. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО и затем дополнительно разбавляли в культуральной среде при конечной концентрации 1% ДМСО.

Все инкубации проводили при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. После периода инкубации 24 ч в каждую лунку добавляли 50 мкл ХТТ-меченой смеси. Эта смесь состоит из метящего реагента ХТТ (5 мл) и реагента для связывания электронов (100 мкл). Клетки инкубировали в течение приблизительно 1 ч 40 мин и затем переносили в аппарат для прочтения микропланшетов, снабженный фильтром на 450 нм для считывания поглощения. Соединения показали ингибирование пролиферации кератиноцитов при концентрациях ниже 50 мкМ.

Таким образом, соединения формулы (I) являются подходящими для лечения кожных заболеваний или кожных заболеваний, ассоциированных с аномальной пролиферацией клеток.

Ингибирование стимулированных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC).

PBMC выделяли из крови здоровых добровольцев с помощью пробирок ACCUSPIN™ System Histopaque®-1077, промывали и ресуспендировали при 10⁶ клеток/мл в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, содержащей 10% фетальную телячью сыворотку и 2 мМ глутамин.

Клетки стимулировали 2 мкг/мл фитогемагглютинаина в присутствии тестируемого соединения или пустого носителя в течение 72 ч. За 4 ч до окончания периода инкубации добавляли 5-бром-2'-дезоксигидроуридин (BrdU) для мечения пролиферирующих клеток. После инкубации клетки отделяли центрифугированием и супернатант культуры удаляли.

Включение BrdU количественно определяли твердофазным иммуноферментным анализом.

Для определения величин IC₅₀ (концентрации ингибитора, требуемой для 50% ингибирования) использовали по меньшей мере четыре разные концентрации ингибитора. Каждую точку данных записывали в трех параллельных опытах. Кривые аппроксимировали с помощью подходящей программы. Соединения показали ингибирование пролиферации PBMC при концентрациях ниже 50 мкМ.

Таким образом, соединения формул (I) и/или (VI) являются подходящими для лечения воспалительных заболеваний или заболеваний, ассоциированных с Т-клетками.

Ингибирование пролиферации клеток U 266 (множественная миелома).

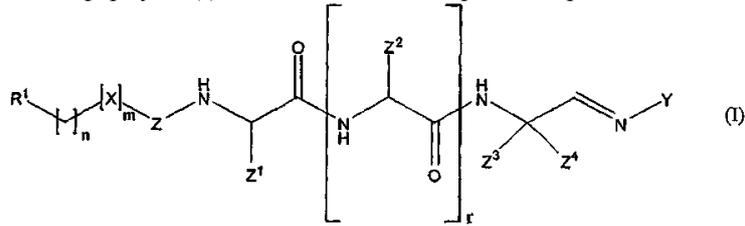
Для определения антипролиферативной/цитотоксической активности соединений использовали клетки U 266 (клетки множественной миеломы человека).

Клетки высевали до приблизительно 50000-100000 клеток/лунка в стерильный 96-луночный плоскостной планшет Multiplate (Corning, Нидерланды). Инкубацию при 37°C, 5% CO₂, 90% относительной влажности проводили в присутствии разных концентраций соединения. Все клетки инкубировали в течение 72 ч при концентрациях в диапазоне 0,05-100 мкМ с использованием одного из описанных соединений (1-6) в конечном объеме 100 мкл/лунка. После инкубации использовали тест по восстановлению соли тетразолия MTS (добавляли 10 мкМ раствора CellTiter 96® AQ_{ueous} One (Promega, США) и инкубировали в течение 2 ч) для определения числа жизнеспособных клеток. Используемая культуральная среда представляла собой RPMI 1640, которая содержала 10% инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку, 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл сульфата стрептомицина. Продукт реакции количественно определяли измерением поглощения при соответствующей длине волны с использованием считывателя для ELISA. Величины EC₅₀ определяли с использованием аппроксимирующей функции. Соединения ингибировали пролиферацию при концентрации ниже 20 мкМ.

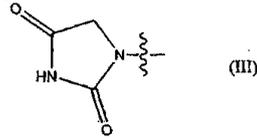
Таким образом, соединения формул (I) и/или (VI) являются подходящими для лечения множественной миеломы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I) или его соли или стереоизомер



где Y представляет собой группу формулы (III)



R¹ представляет собой фенил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиазинил, 1-пиазолил, 3-пиазолил, 4-пиазолил, 2-индолил, 3-индолил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-тетрагидротиено[3,4-d]имидазол-2-он-ил, 4-феноксипенз-1-ил, которые возможно замещены галогеном, алкокси, галогеноалкилом или галогеноалкокси;

n=1;

m=1;

r=1;

t=1;

X представляет собой O;

Z представляет собой C=O;

Z¹ представляет собой (CH₂)_t-R²;

Z² представляет собой (CH₂)_t-R³;

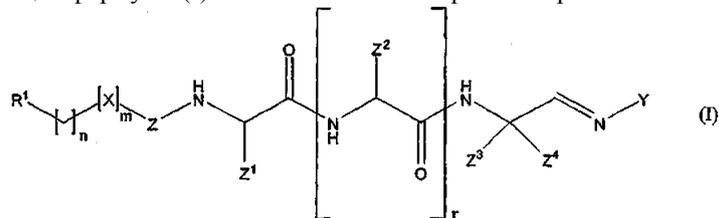
Z³ представляет собой (CH₂)_t-R⁴;

Z⁴ представляет собой H или метил;

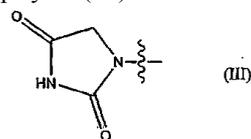
R², R³, R⁴ независимо друг от друга представляют собой H, фенил, бензил, 3-бензотиенил, 2-тиенил, 2-тиазолил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-хинолил, 2-индолил, 3-индолил, этилбензол, 2-нафтил, 1-нафтил, парааминобензил, параазидобензил, парабромбензил, парагидроксибензил, пара-трет-бутилбензил, паракарбокисбензил, параклорбензил, парацианобензил, 3,4-дихлорбензил, парафторбензил, парайодбензил, паранитробензил, пентафторбензил, парафенилбензил, метафторбензил, параметилбензил, триптолин-3-карбоновую кислоту, 5-метилтриптофан, 4-метилтриптофан, 3-метил-1H-индолил, 2-метил-1H-индолил, 2-амино-4-этилфенол, 2,6-дибром-4-этилфенол, 4-этил-2,6-дийод-фенол, 1-этокси-4-этилбензол, 1-этил-4-метокисбензол, 4-этил-2-йод-фенол, (4-этилфенил)фенилметанон, 1-тиофен-2-илэтанол, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, 7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, моно-4-этилфениловый эфир серной кислоты, моно-4-этилфениловый эфир фосфорной кислоты, 4-этил-2-нитрофенол, 1-трет-бутокси-4-этилбензол и 4-(4-этилфеноксифенол).

2. Соединение по п.1, где R², R³, R⁴ представляют собой независимо друг от друга H, бензил или индолил, возможно замещенный галогеном.

3. Соединение общей формулы (I) или его соли или стереоизомер



где Y представляет собой группу формулы (III)



R¹ представляет собой фенил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиазинил, 1-пиазолил, 3-пиазолил, 4-пиазолил, 2-индолил, 3-индолил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-тетрагидротиено[3,4-d]имидазол-2-он-ил,

4-феноксibenз-1-ил, которые возможно замещены галогеном, алкокси, галогеноалкилом или галогеноалкокси;

$n=4$;

$m=0$;

$r=1$;

$t=1$;

X представляет собой O или N;

Z представляет собой C=O;

Z^1 представляет собой $(CH_2)_n-R^2$;

Z^2 представляет собой $(CH_2)_n-R^3$;

Z^3 представляет собой $(CH_2)_n-R^4$;

Z^4 представляет собой H или метил;

R^2, R^3, R^4 независимо друг от друга представляют собой H, фенил, бензил, 3-бензотиенил, 2-тиенил, 2-тиазолил, 4-пиридил, 3-пиридил, 2-пиридил, 2-хинолил, 2-индолил, 3-индолил, этилбензол, 2-нафтил, 1-нафтил, парааминобензил, параазидобензил, парабромбензил, парагидроксифенил, пара-трет-бутилбензил, паракарбоксибензил, параклорбензил, парацанобензил, 3,4-дихлорбензил, парафторбензил, парайодбензил, паранитробензил, пентафторбензил, парафенилбензил, метафторбензил, параметилбензил, триптолин-3-карбоновую кислоту, 5-метилтриптофан, 4-метилтриптофан, 3-метил-1H-индолил, 2-метил-1H-индолил, 2-амино-4-этилфенол, 2,6-дибром-4-этилфенол, 4-этил-2,6-дийод-фенол, 1-этокси-4-этилбензол, 1-этил-4-метоксибензол, 4-этил-2-йод-фенол, (4-этилфенил)фенилметанон, 1-тиофен-2-илэтанол, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, 7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, моно-4-этилфениловый эфир серной кислоты, моно-4-этилфениловый эфир фосфорной кислоты, 4-этил-2-нитрофенол, 1-трет-бутокси-4-этилбензол и 4-(4-этилфеноксифенол).

4. Соединение по п.3, где R^2, R^3, R^4 представляют собой независимо друг от друга H, бензил или индолил, возможно замещенный галогеном.

5. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-4, где конфигурацией хиральных центров является "S".

6. Применение соединения по любому из пп.1-5, если желательно с подходящими адьювантами и добавками, для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося гиперпролиферацией клеток.

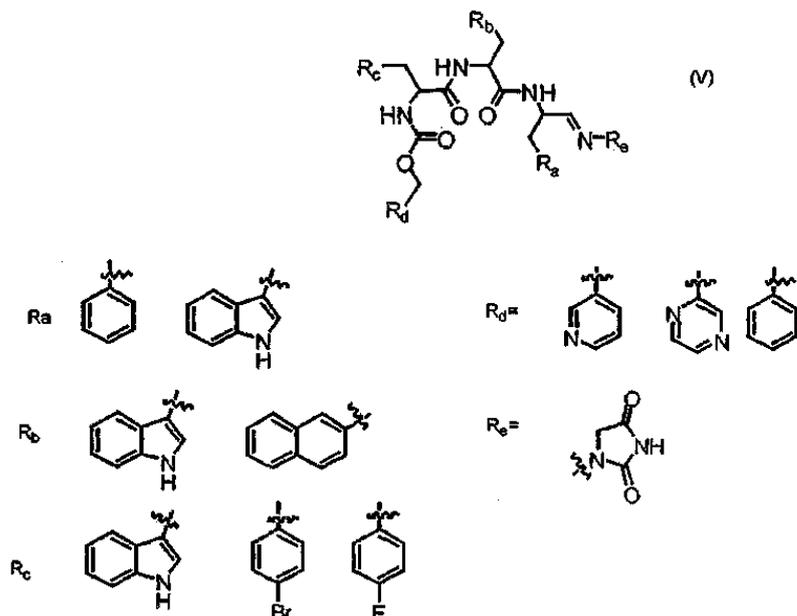
7. Применение по п.6, где заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, атопического дерматита, гнездовой алопеции, тотальной алопеции, субтотальной алопеции, универсальной алопеции, диффузной алопеции, системной красной волчанки кожи, плоского лишая, дерматомиозита кожи, атопической экземы, кольцевидной склеродермии, склеродермии, обыкновенного псориаза, псориаза головы, каплевидного псориаза, псориаза кожных складок, краевой гнездовой алопеции, андрогенной алопеции, аллергической контактной экземы, раздражающей контактной экземы, контактной экземы, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, вегетирующей пузырчатки, рубцующего пемфигоида слизистых оболочек, буллезного пемфигоида, мукозного пемфигоида, дерматита, герпетического дерматита Дюринга, крапивницы, липоидного некробиоза, nodозной эритемы, хронического лишая Видаля, простого ограниченного хронического пруриго, узловатого пруриго, острого пруриго, линейного IgA-зависимого дерматоза, полиморфных фотодерматозов, солнечной эритемы, склерозирующего и атрофического лишая, экзантемы кожи, лекарственной экзантемы, хронической прогрессирующей пурпуры, дисгидротической экземы, экземы, стойкой лекарственной экзантемы, фотоаллергической кожной реакции, простого периорального лишая, дерматита и реакции "трансплантат против хозяина", акне, красных угрей, рубцевания, келоидов и витилиго.

8. Применение по п.6 для лечения рака, где его категории (карцинома, лимфома, саркома) выбраны из следующих примеров: аденокарцинома, ацинозная аденокарцинома, адренкортикальный рак, альвеолярно-клеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак, базалоидный рак, базально-клеточный рак, аденоматоз легких, бронхогенный рак, почечная карцинома, эмбриональный рак, анометроидная карцинома, фиброламмеллярная печеночно-клеточная карцинома, гигантоклеточные карциномы, фолликулярные карциномы, гепатоцеллюлярная карцинома, интраэпидермальный рак, интраэпителиальный рак, лептоманигиальная (leptomanigio) карцинома, медуллярная карцинома, меланотическая карцинома, менингиальная карцинома, мезометанефрома, овсяно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома потовых желез, переходо-клеточная карцинома, тубулярная карцинома, амелобластосаркома, иммунобластосаркома, псаммома, ботриоидная саркома, эндометриоидная саркома, саркома Юинга, веретенчатая саркома, гигантоклеточная саркома, гранулезная саркома, юстакортикальная остеогенная саркома, саркома соррисес, лейкоцитарная саркома (лейкоз), лимфатическая саркома (лимфосаркома), медуллярная саркома, миелоидная саркома (гранулоцитарная саркома), остеогенная саркома, периостальная саркома, ретикулосаркома (гистиоцитарная лимфома), круглоклеточная саркома, синовиальная саркома, телеангиэктатическая аудиогенная саркома, болезнь Ходжкина, лимфоцитарные лимфомы, такие как лимфома Беркитта, узелковая недифференцированная лимфома (NPD), узелковая смешанная лимфома (NML), неходжкинская лимфома (NH) и диффузные лимфомы.

9. Применение по п.7, где заболевание выбрано из группы, состоящей из псориаза, атопического дерматита, старческих кератозов, гиперкератозов типа эпидермолитического гиперкератоза, чечевицеобразного персистирующего гиперкератоза, фолликулярного кератоза и ихтиозов.

10. Применение соединения по любому из пп.1-5, если желательны с подходящими адъювантами и добавками, для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, характеризующегося гиперпролиферацией кератиноцитов.

11. Соединение по п.1 общей формулы (V)



где R_a , R_b , R_c , R_d и R_e выбраны независимо друг от друга, как определено выше.

12. Соединение, выбранное из группы, включающей

бензил-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

N-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-5-(2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид;

2-(3-(1H-индол-3-ил)-2-(2-(3-феноксифенил)ацетиламино)пропанамидо)-N-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-ил-3-(1H-индол-3-ил)пропанамид;

пиридин-3-илметил-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

бензил-3-(4-бромфенил)-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

пиридин-3-илметил-3-(4-бромфенил)-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

трет-бутил-3-(4-бромфенил)-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

пирозин-2-илметил-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-3-(1H-индол-3-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

бензил-1-(1-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-иламино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-иламино)-3-(4-фторфенил)-1-оксопропан-2-илкарбамат;

2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-N-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-(фенилпропан-2-ил)тиазол-4-карбоксамид;

6-хлор-N-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-ил)-2H-хромен-2-карбоксамид;

N-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-ил)циннамамид;

3-хлор-N-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-ил)-4-(изопропилсульфонил)тиофен-2-карбоксамид и

N-(1-(2,4-диоксоимидазолидин-1-илимино)-3-фенилпропан-2-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-карбоксамид.

