(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 038071 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.01

(21) Номер заявки
201790425

(22) Дата подачи заявки
2015.08.20

(51) Int. Cl. ***C07D 487/10*** (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ СПИРО[3H-ИНДОЛ-3,2'-ПИРРОЛИДИН]-2(1H)-ОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MDM2-p53

(31) **14181746.0**
(32) **2014.08.21**
(33) **EP**
(43) **2017.07.31**
(86) **PCT/EP2015/069174**
(87) **WO 2016/026937 2016.02.25**

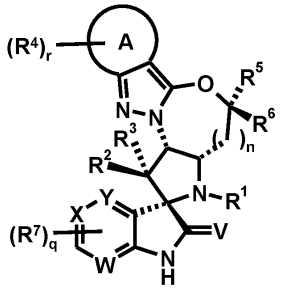
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Рамхартер Юрген, Брёкер Йоахим, Гилле Анника, Голльнер Андреас, Хенри Мануэль, Тёлле Нина, Вайнштабль Харальд (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-2012116989
WO-A1-2012038307
BO LI ET AL.: "Molecular Docking, QSAR and Molecular Dynamics Simulation on Spiro-oxindoles as MDM2 Inhibitors", ACTA CHIMICA SINICA, vol. 71, no. 10, 1 January 2013 (2013-01-01), page 1396, XP055146031, ISSN: 0567-7351, DOI: 10.6023/A13040375 the whole document
MARX MATTHEW A. ET AL.: "Synthetic design for combinatorial chemistry. Solution and polymer-supported synthesis of polycyclic lactams by intramolecular cyclization of azomethine ylides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 119, no. 26, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 6153-6167, XP002589801, ISSN: 0002-7863 compound 19

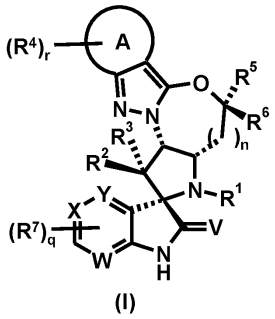
(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где группы R^1-R^7, A, V, W, X, Y, n, r и q определены далее, и их применению в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и их применению в качестве медикаментов, особенно для лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний, а также к некоторым промежуточным соединениям, которые используются в синтезе соединений (I)



(I)

038071 B1

Настоящее изобретение касается новых соединений спиро[3H-индол-3,2'-пирролидин]-2(1H)-она и производных формулы (I)



(I)

где группы с R^1 по R^7, A, V, W, X, Y, n, r и q имеют значения, указанные в формуле изобретения и описании, их применения в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53, фармацевтических композиций, содержащих соединения такого типа, их применения в качестве медикаментов, в частности, в качестве средств лечения и/или профилактики онкологических заболеваний, и синтетических промежуточных соединений.

Уровень техники

Белок-супрессор опухолевого роста p53 представляет собой специфичный к последовательности фактор транскрипции и играет ключевую роль в регуляции некоторых клеточных процессов, включая клеточный цикл и задержку роста, апоптоз, репарацию ДНК, старение, ангиогенез и наследственный иммунитет. Мышиный белок Mouse Double Minute 2 (MDM2) (или его человеческий гомолог, также известный как HDM2) служит для понижающей регуляции активности p53 ауторегуляторным способом и при нормальных клеточных условиях (отсутствии стресса) белок MDM2 служит для поддержания активности p53 на низком уровне. MDM2 прямо ингибирует функцию трансактивации p53, выносит p53 из ядра и способствует протеасомной деградации p53 через активность убиквитинлигазы его E3.

Дерегуляция баланса MDM2/p53 вследствие сверхэкспрессии MDM2 или вследствие мутации или потери p53 ведет к злокачественной трансформации нормальных клеток. В настоящее время известно, что p53 играет ключевую роль практически во всех типах рака у человека, и мутация или потеря гена p53 может быть распознана в более чем 50% всех случаев рака у людей по всему миру. Анализ 28 разных типов рака, проведенный на почти 4000 образцов опухолей человека, продемонстрировал, что MDM2 амплифицируется в 7% случаев рака у человека, и сверхэкспрессия MDM2 путем амплификации и мутации p53 в значительной степени являются взаимоисключающими (Momand et al., Nucleic Acid Res (1998) 26: 3453-3459).

Учитывая мощную опухолеподавляющую функцию p53, исследователи долгое время пытаются добиться реактивации p53 в качестве потенциальной новой стратегии противораковой терапии. В опухоли, включающей p53 дикого типа, MDM2 является первичным клеточным ингибитором активности p53, и сверхэкспрессия MDM2 обнаруживалась во многих опухолях у человека. Поскольку MDM2 ингибирует p53 через белково-белковое взаимодействие, в последнее десятилетие в нескольких академических и промышленных фармацевтических лабораториях выполняли блокирование этого взаимодействия с применением малых молекул. Различные непептидные, подобные лекарствам малые молекулы, например соединения имидазола (например, нутлины или RG7112), соединения бензодиазепиндиона, соединения спирооксиндола (например, MI-219), замещенные пиперидины, соединения пирролидинона (например, PXN820-dl) и их модификации, были выбраны и разработаны с целью блокирования взаимодействия MDM2/p53 в качестве средств реактивации p53 в клетках (Vassilev et al., Science (2004) 303: 844-848; Grasberger et al., J. Med. Chem. (2005) 48: 909-912; Parks et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005) 15: 765; Ding et al., J. Am. Soc. (2005) 127: 10130-10131; документ WO 2010/028862, патент США 7884107, документ WO 2008/119741). Многие эффективные ингибиторы MDM2/p53 оценивали на животных моделях рака человека на их противоопухолевую активность (Vassilev et al., Science (2004) 303: 844-848; Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8): 2587-2597; Ding et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56 (14): 5979-5983; Rew et al., Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55: 4936-4954; Sun et al., Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4): 1454-1472).

В педиатрической программе доклинических испытаний (PPTP) для NCI ранние свидетельства высокого уровня антипролиферативной активности RG7112, ингибитора взаимодействия MDM2-p53, могут наблюдаться in vitro и in vivo. В частности, соединение RG-7112 продемонстрировало цитотоксическую активность с более низкими медианными значениями IC_{50} для p53 дикого типа по сравнению с линиями мутантных клеток p53 (Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4): 633-641). Кроме того, соединение RG-7112 вызывало ингибирование роста опухоли в моделях ксенотрансплантатов солидных опухолей и было особенно эффективным в моделях с ксенотрансплантатом острого лимфобластного лейкоза (ALL) с перестройкой недифференцированного лейкоза (MLL) (Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4): 633-641). Кроме того, антипролиферативная и проапоптозная активность RG7112 наблюда-

лась в моделях ксенотрансплантатов острого миелолейкоза (AML) человека и ксенотрансплантатов опухолей предстательной железы человека, включающих p53 дикого типа (Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8): 2587-2597).

Соответственно, маломолекулярные ингибиторы взаимодействия белка MDM2 обеспечивают важный подход к противораковой терапии либо в качестве отдельных агентов, либо в комбинации с различными видами противоопухолевой терапии, и, таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах MDM2, которые могли бы использоваться в лечении рака.

В следующих документах существующего уровня техники раскрываются соединения спирооксиндола в качестве ингибиторов взаимодействия MDM2-p53: WO 2007/104664; WO 2007/104714; WO 2008/141917; WO 2008/141975; WO 2009/077357; WO 2009/080488; WO 2010/084097; WO 2010/121995; WO 2011/067185; WO 2011/101297; WO 2011/134925; WO 2012/038307; WO 2012/022707; WO 2012/116989; WO 2006/091646; WO 2008/036168; WO 2011/060049; WO 2012/065022; WO 2012/155066; WO 2010/028862; WO 2011/153509 и WO 2012/121361.

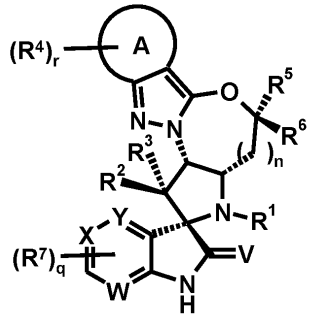
Цель настоящего изобретения состоит в обеспечении новых соединений, которые могут применяться для профилактики и/или лечения болезни и/или состояния, характеризующихся чрезмерной или патологической пролиферацией клеток, в частности болезни и/или состояния, при которых ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 обеспечивает терапевтический эффект.

Соединения в соответствии с изобретением характеризуются сильным ингибирующим влиянием на взаимодействие между MDM2 и p53 и, в свою очередь, высокой эффективностью против опухолевых клеток, например остеосаркомы, ALL и т.п., опосредованной ингибированием взаимодействия между MDM2 и p53. Помимо ингибирующего воздействия и клеточной активности, соединения демонстрируют хорошие фармакокинетические свойства и селективность против линий мутантных клеток p53. Кроме того, они обладают хорошей метаболической устойчивостью и, в отличие от многих соединений, известных специалистам в данной области, хорошей химической устойчивостью, т.е. они, например, менее склонны к эпимеризации, которая обнаруживается у многих известных представителей спирооксиндолов существующего уровня техники (см., например, Zhao et al. J. Am. Chem. Soc 2013, 135, 7223-7234; Shu et al. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 247-256; документ WO 2012/065022).

Подробное описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что соединения формулы (I), где группы с R^1 по R^7, A, V, W, X, Y, n, r и q имеют указанные далее значения, действуют в качестве ингибиторов взаимодействия специфических белков, принимающих участие в регулировании пролиферации клеток. Таким образом, соединения в соответствии с изобретением могут применяться, например, для лечения заболеваний, связанных с этим белково-белковым взаимодействием и характеризующихся чрезмерной или патологической пролиферацией клеток.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединения формулы (I)



(I) ,

где [A1]

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{1-6}галоалкила и C_{3-7}циклоалкила, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{b1} и/или R^{c1};

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, включающей $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ и $-N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{c1}$;

каждый R^c независимо от других означает водород или группу, выбранную из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{6-10}арила, 5-10-членного гетероарила и 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{d1} и/или R^{e1};

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, включающей $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, -CN, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ и $-N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{e1}$;

каждый R^e независимо от других выбран из группы, включающей водород, C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{6-10}арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

где каждый 3-10-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, а 5-10-членный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

[B2]

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой является выбранным из группы, включающей фенил и пиридил, причем этот фенил и пиридил необязательно замещен одним или двумя, идентичными или разными заместителями, выбранными из группы, включающей -OC_{1-6}алкил, галоген, C_{1-6}алкил и C_{1-6} галоалкил;

[C2]

A является выбранным из группы, включающей фенил и пиридил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, включающей R^{a4} и R^{b4};

каждый R^{a4} независимо от других представляет собой C_{1-6}алкил, необязательно замещенный одним или двумя, идентичными или разными R^{b4};

каждый R^{b4} независимо выбран из группы, включающей -OR^{c4}, -$NR^{c4}R^{c4}$, галоген, -CN, -$C(O)R^{c4}$, -$C(O)OR^{c4}$, -$C(O)NR^{c4}R^{c4}$, -$C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, -$S(O)_2R^{c4}$, -$S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, -$NHSO_2R^{c4}$, -$N(C_{1-4}$алкил$)SO_2R^{c4}$, -$NHC(O)R^{c4}$ и -$N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{c4}$;

каждый R^{g4} и R^{c4} независимо от других выбран из группы, включающей водород и C_{1-6}алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

[D0]

R^5 и R^6, каждый независимо, выбран из группы, включающей водород, C_{1-4}алкил и C_{1-4}галоалкил;

n означает число 0 или 1;

[E0]

каждый R^7 независимо выбран из группы, включающей галоген, C_{1-4}алкил, -CN, C_{1-4}галоалкил, -OC_{1-4}алкил и -OC_{1-4}галоалкил;

q означает число 0, 1, 2 или 3;

[F1]

W, X и Y означает -CH=,

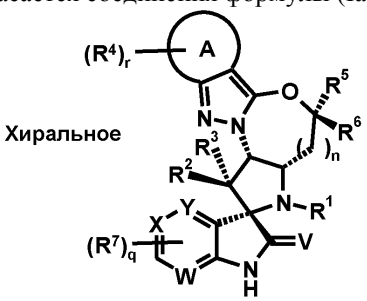
при условии, что водород в каждом -CH= может быть заменен на заместитель R^7 при его наличии;

[G1]

V представляет собой кислород;

или его фармацевтически приемлемой соли.

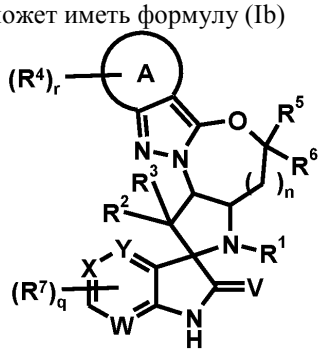
В одном аспекте изобретение касается соединения формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли, где группы R^1-R^7, A, V, W, X, Y, n, q и r определены так же, как для формулы (I).

Соединение формулы (I) также может иметь формулу (Ib)



(Ib)

где группы R^1-R^7, A, V, W, X, Y, n, q и r определены так же, как для формулы (I).

Следует понимать, что соединения (Ia) представляют подмножество соединений (I), и в каждом случае применения термина "соединение(я) (I)" он также охватывает соединение(я) (Ia), если не указано иное.

Следует понимать, что соединения (I) и соединения (Ia) представляют подмножество соединений (Ib), и в каждом случае применения термина "соединение(я) (Ib)" он также охватывает соединение(я) (I) и соединение(я) (Ia), если не указано иное.

В другом аспекте [A2] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^1 представляет собой группу, к которой относятся C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил и C_{3-7}циклоалкил, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{c1};

каждый R^{c1} независимо от других представляет собой группу, к которой относятся C_{1-6}алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10}арил и 3-10-членный гетероциклил, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{d1} и/или R^{e1};

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, к которой относятся $-OR^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо от других представляет собой C_{1-6}алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [A3] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^1 представляет собой группу, к которой относятся C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил и C_{3-7}циклоалкил, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{c1};

каждый R^{c1} независимо от других представляет собой группу, к которой относятся C_{1-6}алкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероциклил, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{d1} и/или R^{e1};

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, к которой относятся $-OR^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо от других представляет собой C_{1-6}алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [A4] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^1 является выбранным из группы, к которой относятся C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкил-C_{1-6}алкил и C_{2-6}алкенил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [A5] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^1 представляет собой C_{3-7}циклоалкил-C_{1-6}алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [A6] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^1 представляет собой циклопропилметил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [B3] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой является выбранным из группы, к которой относятся 3-хлорофенил, 3-хлоро-2-фторофенил и 3-бромо-2-фторофенил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других аспектах [B4], [B5], [B6] и [B7] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) со структурными аспектами [B0] и [B3], где

R^3 представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других аспектах [B8], [B9], [B10] и [B11] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) со структурными аспектами [B0] и [B3], где

R^2 представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [C3] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

A является выбранным из группы, к которой относятся фенил и пиридил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, к которой относятся R^{a4} и R^{b4};

каждый R^{a4} независимо от других представляет собой C_{1-6}алкил, необязательно замещенный одним или двумя, идентичными или разными R^{b4};

каждый R^{b4} независимо выбран из группы, к которой относятся $-OR^{c4}$, галоген, -CN, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ и $-S(O)_2R^{c4}$;

каждый R^{c4} независимо от других выбран из группы, к которой относятся водород и C_{1-6}алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли.

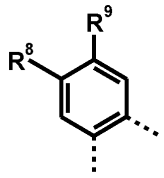
В других аспектах [C4], [C5], [C6] и [C7] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) со структурными аспектами [C0] и [C3], где

r означает число 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [C8] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

A вместе с r заместителями R^4 представляет собой



;

R^8 является выбранным из группы, к которой относятся водород, C_{1-6}алкил, -OC_{1-6}алкил, галоген, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкил, -C(O)NH_2, -C(O)NHC_{1-6}алкил, -C(O)$N(C_{1-6}алкил)_2$ и -$S(O)_2C_{1-6}$алкил;

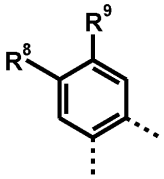
R^9 является выбранным из группы, к которой относятся водород, C_{1-6}алкил, -OC_{1-6}алкил, галоген, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкил, -C(O)NH_2, -C(O)NHC_{1-6}алкил, -C(O)$N(C_{1-6}алкил)_2$ и -$S(O)_2C_{1-6}$алкил;

при условии, что R^8 и R^9 оба не являются водородом;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [C9] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

A вместе с r заместителями R^4 представляет собой



;

один из R^8 и R^9 является -C(O)OH, а другой представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [D1] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^5 и R^6 представляют собой водород;

n означает число 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [D2] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^5 и R^6 представляют собой водород;

n равняется 0;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [D3] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

R^5 и R^6 представляет собой водород;

n означает число 1;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [E1] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, и q равняется 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемой соли.

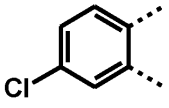
В другом аспекте [E2] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

каждый R^7 независимо является хлором или фтором, и q равняется 1 или 2;

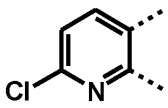
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте [EF1] изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), где

6-членное кольцо, включающее W, X и Y вместе с q заместителями R^7, имеет структуру, выбранную из группы, к которой относятся (i) и (ii)



(i)



(ii)

;

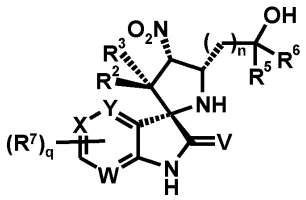
или его фармацевтически приемлемой соли.

Все вышеупомянутые структурные аспекты с A2 по A6, с B3 по B11, с C3 по C9, с D1 по D3, E1 и E2 и EF1 являются предпочтительными вариантами осуществления соответствующих аспектов A1, B2, C2, D0, E0, F1, EF0 и G1 соответственно, где EF0 (EF) представляет комбинацию E0 (E) и F0 (F). Структурные аспекты с A1 по A6, с B2 по B11, с C2 по C9, с D0 по D3, с E0 по E2, F1, EF0 и EF1 и G1, касающиеся разных молекулярных частей соединений (I), (Ia) и (Ib) в соответствии с изобретением, могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях ABCDEFG, таким образом, чтобы обеспечивались предпочтительные соединения (I), (Ia) и (Ib) (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления генерических подмножеств соединений в соответствии с изобретением.

Предпочтительными вариантами осуществления изобретения являются примеры соединений с I-1 по I-117.

Все раскрываемые авторами промежуточные соединения также являются частью изобретения.

В другом аспекте изобретение также касается промежуточных соединений формулы A-4 и их солей, которые могут применяться в качестве ключевых промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib)



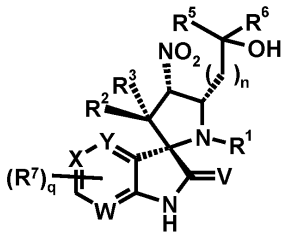
A-4

Определения групп R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q в A-4 соответствуют определениям, указанным выше для соединения (I), (Ia) и (Ib), т.е. [B1] для R^2/R^3, [D0] для $R^5/R^6/n$, [E0] для R^7/q, [F1] для W/X/Y и [G1] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-4 являются соединения, ведущие к образованию предпочтительных соединений (I) или (Ia) или (Ib) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-4 имеют структурные аспекты, выбранные из [B2]-[B11] для R^2/R^3, [D0]-[D3] для $R^5/R^6/n$, [E0]-[E2] для R^7/q, [F1] для W/X/Y, [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях BDEFG, для получения предпочтительных промежуточных соединений A-4 (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация BDEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-4.

В другом аспекте изобретение также касается применения промежуточных соединений формулы A-4 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, описываемых и/или определяемых авторами) в синтезе соединений (I) или (Ia) или (Ib).

В другом аспекте изобретение также касается промежуточных соединений формулы A-5 и их солей, которые могут применяться в качестве ключевых промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib)



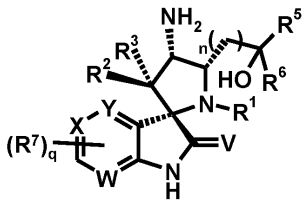
A-5

Определения групп R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q в A-5 соответствуют определениям, указанным выше для соединения (I), (Ia) и (Ib), т.е. [A1] для R^1, [B2] для R^2/R^3, [D0] для $R^5/R^6/n$, [E0] для R^7/q, [F1] для W/X/Y и [G1] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-5 являются те, которые ведут к образованию предпочтительных соединений (I) или (Ia) или (Ib) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-5 имеют структурные аспекты, выбранные из [A1]-[A6] для R^1, [B2]-[B11] для R^2/R^3, [D0]-[D3] для $R^5/R^6/n$, [E0]-[E2] для R^7/q, [F1] для W/X/Y, [G1] для V и [EF0] и [EF1] для $R^7/q/W/X/Y$ в совокупности. Эти структурные аспекты могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях ABDEFG, для получения предпочтительных промежуточных соединений A-5 (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABDEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-5.

В другом аспекте изобретение также касается применения промежуточных соединений формулы A-5 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, описываемых и/или определяемых авторами) в синтезе соединений (I) или (Ia) или (Ib).

В другом аспекте изобретение также касается промежуточных соединений формулы A-6 и их солей, которые могут применяться в качестве ключевых промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib)



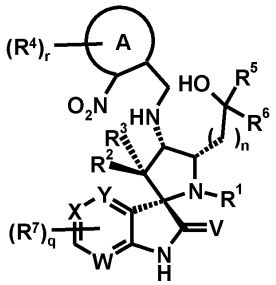
A-6

Определения групп R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q в A-6 соответствуют определениям, указанным выше для соединения (I), (Ia) и (Ib), т.е. [A1] для R^1, [B2] для R^2/R^3, [D0] для $R^5/R^6/n$, [E0] для R^7/q, [F1] для W/X/Y и [G1] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-6 являются те, которые ведут к образованию предпочтительных соединений (I) или (Ia) или (Ib) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-6 имеют структурные аспекты, выбранные из [A1]-[A6] для R^1, [B2]-[B11] для R^2/R^3, [D0]-[D3] для $R^5/R^6/n$, [E0]-[E2] для R^7/q, [F1] для W/X/Y, [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R^7/q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях ABDEFG, для получения предпочтительных промежуточных соединений A-6 (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABDEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-6.

В другом аспекте изобретение также касается применения промежуточных соединений формулы A-6 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, описываемых и/или определяемых авторами) в синтезе соединений (I) или (Ia) или (Ib).

В другом аспекте изобретение также касается промежуточных соединений формулы A-8 и их солей, которые могут применяться в качестве ключевых промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib)



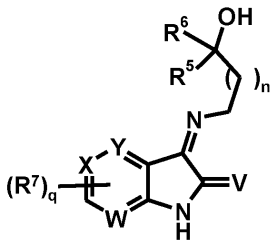
A-8

Определения групп R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, V, W, X, Y, n, q и r в A-8 соответствуют определениям, указанным выше для соединения (I), (Ia) и (Ib), т.е. [A1] для R^1, [B2] для R^2/R^3, [C2] для $A/R^4/r$, [D0] для $R^5/R^6/n$, [E0] для R^7/q, [F1] для W/X/Y и [G1] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-8 являются те, которые ведут к образованию предпочтительных соединений (I) или (Ia) или (Ib) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-8 имеют структурные аспекты, выбранные из [A1]-[A6] для R^1, [B2]-[B11] для R^2/R^3, [C2]-[C9] для $A/R^4/r$, [D0]-[D3] для $R^5/R^6/n$, [E0]-[E2] для R^7/q, [F1] для W/X/Y, [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R^7/q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях ABCDEFG, для получения предпочтительных промежуточных соединений A-8 (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация ABCDEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-8.

В другом аспекте изобретение также касается применения промежуточных соединений формулы A-8 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, описываемых и/или определяемых авторами) в синтезе соединений (I) или (Ia) или (Ib).

В другом аспекте изобретение также касается промежуточных соединений формулы A-9 и их солей, которые могут применяться в качестве ключевых промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib)



A-9

Определения групп R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q в A-9 соответствуют определениям, указанным выше для соединения (I), (Ia) и (Ib), т.е. [D0] для $R^5/R^6/n$, [E0] для R^7/q, [F1] для W/X/Y и [G1] для V.

Предпочтительными промежуточными соединениями A-9 являются те, которые ведут к образованию предпочтительных соединений (I) или (Ia) или (Ib) в соответствии с изобретением, т.е. предпочтительные варианты осуществления A-9 имеют структурные аспекты, выбранные из [D0]-[D3] для $R^5/R^6/n$, [E0]-[E2] для R^7/q, [F1] для W/X/Y, [G1] для V и [EF0] и [EF1] для R^7/q/W/X/Y в совокупности. Эти структурные аспекты могут переставляться относительно друг друга, как требуется в комбинациях DEFG, для получения предпочтительных промежуточных соединений A-9 (аспекты E и F могут быть заменены на комбинированный аспект EF). Каждая комбинация DEFG представляет и определяет отдельные варианты осуществления или генерические подмножества промежуточных соединений A-9.

В другом аспекте изобретение также касается применения промежуточных соединений формулы A-9 или их солей (и различных вариантов осуществления и подгрупп, описываемых и/или определяемых авторами) в синтезе соединений (I) или (Ia) или (Ib).

Настоящее изобретение также касается гидратов, сольватов, полиморфов, метаболитов, производных, изомеров и пролекарств соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib).

Соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib), которые, например, имеют группы сложных эфиров, являются потенциальными пролекарствами, причем сложный эфир расщепляется в физиологических условиях.

Настоящее изобретение также касается фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib).

Настоящее изобретение также касается сокристалла, предпочтительно фармацевтически приемлемого сокристалла соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib).

В одном аспекте соединения (I), (Ia) и (Ib) в соответствии с изобретением пребывают в аморфной форме.

Настоящее изобретение также касается фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

Настоящее изобретение касается соединений формулы (I) или (Ia) или (Ib), применимых для профилактики и/или лечения болезни и/или состояния, при которых ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 обеспечивает терапевтический эффект, включая, помимо прочих, лечение и/или профилактику рака.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве медикамента.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения согласно способу лечения организма человека или животного.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике болезни и/или состояния, при которых ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 обеспечивает терапевтический эффект.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения согласно способу лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний в организме человека и животного.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике рака.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения согласно способу лечения и/или профилактики рака в орга-

низме человека и животного.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы и рака легких, причем раковые клетки представляют собой p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы и рака легких, причем раковые клетки представляют собой предпочтительно p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы и рака легких, причем раковые клетки представляют собой p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики острого миелоидного лейкоза (AML), рака предстательной железы и рака легких, причем раковые клетки представляют собой p53 дикого типа.

В другом аспекте изобретение касается способа лечения и/или профилактики болезни и/или состояния, при которых ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 обеспечивает терапевтический эффект, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли человеку.

В другом аспекте изобретение касается способа лечения и/или профилактики рака, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли человеку.

В другом аспекте изобретение касается фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте изобретение касается фармацевтического препарата, включающего соединение формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно цитостатическое или цитотоксическое действующее вещество, отличное от формулы (I) или (Ia) или (Ib).

В другом аспекте изобретение касается соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний, причем вышеупомянутое соединение вводят до, после или вместе по меньшей мере с одним цитостатическим или цитотоксическим действующим веществом.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления медикамента для лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний, причем вышеупомянутое соединение вводят до, после или вместе по меньшей мере с одним цитостатическим или цитотоксическим действующим веществом.

В другом аспекте изобретение касается цитостатического или цитотоксического действующего вещества, приготавливаемого для введения до, после или вместе с соединением формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении и/или профилактике рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний.

В другом аспекте изобретение касается способа лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли до, после или вместе по меньшей мере с одним цитостатическим или цитотоксическим действующим веществом человеку.

Определения.

Термины, специально не определяемые авторами, должны рассматриваться как имеющие значение, принятое среди специалистов в данной области, с учетом описания и контекста. Однако, если специально не указывается иное, применяемые в описании следующие термины имеют указанное значение, и следующие условия действуют для применения префикса C_{x-y}, где x и y каждый представляет натуральное число (x<y), которое указывает на то, что цепочечная или кольцевая структура или комбинация цепочечной или кольцевой структуры в целом, указанная и упомянутая в прямой связи, может состоять из максимума y и минимума x атомов углерода.

Указание количества членов в группах, содержащих один или несколько гетероатомов (например, гетероалкиле, гетероариле, гетероарилалкиле, гетероциклиле, гетероциклоалкиле) относится к общему количеству атомов всех членов кольца или членов цепи или общему количеству членов кольца и цепи.

Указание количества атомов углерода в группах, состоящих из комбинации углеродной цепочечной или углеродной кольцевой структуры (например, циклоалкилалкила, арилалкила) относится к общему количеству атомов углерода во всех углеродных кольцах и углеродных цепях. Очевидно, что кольцевая

структура имеет по меньшей мере три члена.

В целом для групп, включающих две или более подгрупп (например, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, циклоалкилалкил, арилалкил) последняя указанная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель арил-C_{1-6}алкил означает арильную группу, связанную с C_{1-6}алкильной группой, последняя из которых связывается с сердцевиной или с группой, к которой присоединяется заместитель.

Алкил означает одновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в линейной (неразветвленной), так и в разветвленной форме. Если алкил является замещенным, замещение может происходить независимо от других, путем моно- или полизамещения в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода.

Термин "C_{1-5}алкил" охватывает, например, H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- и H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

Другими примерами алкила могут быть метил (Me; $-CH_3$), этил (Et; $-CH_2CH_3$), 1-пропил (н-пропил; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (i-Pr; изопропил; $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (н-бутил; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (изобутил; z-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил; втор-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (трет-бутил; t-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил (изопентил; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропил (неопентил; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил (н-гексил; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3,3-диметил-1-бутил ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$), 2-метил-1-пентил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-1-пентил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гептил (н-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (н-октил), 1-нонил (н-нонил); 1-децил (н-децил) и т.п.

Термины пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.п. без какого-либо дальнейшего определения означают насыщенные углеводородные группы с соответствующим количеством атомов углерода, в которые включены все изомерные формы.

Представленное выше определение для алкила также действительно, если алкил является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например C_{x-y}алкиламино или C_{x-y}алкилокси.

Термин алкилен также может происходить от алкила. Алкилен является двухвалентным в отличие от алкила и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в алкиле. Соответствующими группами являются, например, $-CH_3$ и $-CH_2$-, $-CH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2$- или $>CHCH_3$ и т.п.

Термин "C_{1-4}алкилен" охватывает, например, $-(CH_2)$-, $-(CH_2-CH_2)$-, $-(CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH_2-CH_2)$-, $-(C(CH_3)_2)$-, $-(CH(CH_2CH_3))$-, $-(CH(CH_3)-CH_2)$-, $-(CH_2-CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)$-, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))$-, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)$-, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)$-, $-(CH_2-C(CH_3)_2)$-, $-(C(CH_3)_2-CH_2)$-, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))$-, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)$-, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))$-, $-(CH(CH(CH_3))_2)$- и $-C(CH_3)(CH_2CH_3)$-.

Другими примерами алкилена могут быть метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен, гексилен и т.п.

Под общими терминами пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и т.п. без какого-либо дальнейшего определения подразумеваются все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропилен включает 1-метилэтилен, а бутилен включает 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Указанное выше определение для алкилена также действительно, если алкилен является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, в HO-C_{x-y}алкиленамино или H_2N-C_{x-y}алкиленокси.

В отличие от алкила алкенил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два соседних атома углерода соединяются С-С двойной связью, и атом углерода может быть лишь частью одной С-С двойной связи. Если в алкиле, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на соседних атомах углерода надлежащим образом удалены, и свободные валентности являются насыщенными для образования второй связи, образуется соответствующий алкенил.

Примерами алкенила могут быть винил (этенил), проп-1-енил, аллил (проп-2-енил), изопропенил,

бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метил-проп-2-енил, 2-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метилиденпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-метил-бут-3-енил, 3-метил-бут-2-енил, 3-метил-бут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметил-бут-3-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, 2-метилиден-3-метилбутил, 2,3-диметил-бут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диен и т.п.

Общие термины пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, гептадиенил, октадиенил, нонадиенил, декадиенил и т.п. без какого-либо дальнейшего определения означают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил и т.п.

Алкенил необязательно может присутствовать в цис- или транс- или E- или Z-ориентации в отношении двойной(ых) связи(ей).

Вышеупомянутое определение для алкенил также действительно, когда алкенил является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, в C_{x-y}алкениламино или C_{x-y}алкенилокси.

В отличие от алкилена алкенилен состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два соседних атома углерода соединяются C-C двойной связью, и атом углерода может быть лишь частью одной C-C двойной связи. Если в алкилене, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на соседних атомах углерода надлежащим образом удалены, и свободные валентности являются насыщенными для образования второй связи, образуется соответствующий алкенилен.

Примерами алкенилена могут быть этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен, гексенилен и т.п.

Общие термины пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен и т.п. без какого-либо дальнейшего определения означают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропенилен включает 1-метилэтенилен, и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 2-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен и 1,2-диметилэтенилен.

Алкенилен необязательно может присутствовать в цис- или транс- или E- или Z-ориентации в отношении двойной(ых) связи(ей).

Вышеупомянутое определение для алкенилена также действительно, когда алкенилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}алкениленамино или H_2N-C_{x-y}алкениленокси.

В отличие от алкила алкинил состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два соседних атома углерода соединяются между собой C-C тройной связью. Если в алкиле, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на соседних атомах углерода надлежащим образом удалены, и свободные валентности являются насыщенными для образования двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинил.

Примерами алкинила могут быть этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, 3-метил-бут-1-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил и т.п.

Общие термины пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.п. без какого-либо дальнейшего определения означают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропинил включает проп-1-инил и проп-2-инил, бутинил включает бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метил-проп-1-инил, 1-метил-проп-2-инил и т.п.

Если углеводородная цепь имеет по меньшей мере одну двойную связь, а также по меньшей мере одну тройную связь, по определению она относится к алкинильной подгруппе.

Вышеупомянутое определение для алкинила также действительно, если алкинил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y}алкиниламино или C_{x-y}алкинилокси.

В отличие от алкилена, алкинилен состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два соседних атома углерода соединяются между собой C-C тройной связью. Если в алкилене, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на соседних атомах углерода надлежащим образом удалены, и свободные валентности являются насыщенными для образования двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинилен.

Примерами алкинилена могут быть этинилен, пропинилен, 1-метилэтинилен, бутинилен, 1-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен, 1,2-диметилэтинилен, пентинилен, 1,1-диметилпропинилен, 2,2-диметилпропинилен, 1,2-диметилпропинилен, 1,3-диметилпропинилен, гексинилен и т.п.

Общие термины пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен и т.п. без какого-либо дальнейшего определения означают все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропинилен включает 1-метилэтинилен и бутинилен включает 1-метилпропинилен, 2-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен и 1,2-диметилэтинилен.

Вышеупомянутое определение для алкинилен также действительно, если алкинилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}алкиниленамино или H_2N-C_{x-y}алкиниленокси.

Под гетероатомами следует понимать атомы кислорода, азота и серы.

Галоалкил (галоалкенил, галоалкинил) происходит от определенного выше алкила (алкенила, алкинила) путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга на атомы галогена, которые могут быть идентичными или разными. Если галоалкил (галоалкенил, галоалкинил) подлежит дальнейшему замещению, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода.

Примерами галоалкила (галоалкенила, галоалкинила) могут быть $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ и т.п.

От определенных выше галоалкила (галоалкенила, галоалкинила) также происходят термины галоалкилен (галоалкенилен, галоалкинилен). Галоалкилен (галоалкенилен, галоалкинилен), в отличие от галоалкила (галоалкенил, галоалкинил), является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из галоалкила (галоалкенила, галоалкинила).

Соответствующими группами являются, например, $-CH_2F$ и -CHF-, $-CHFCH_2F$ и -CHFCHF- или $>CFCH_2F$ и т.п.

Приведенные выше определения также действительны, если соответствующие галогенсодержащие группы составляют часть другой (комбинированной) группы.

Галоген означает атомы фтора, хлора, брома и/или йода.

Циклоалкил состоит из подгрупп моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-углеводородных колец. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца соединяются между собой таким образом, чтобы иметь по меньшей мере два атома углерода вместе. В спиро-углеводородных кольцах один атом углерода (спироатом) относится к двум кольцам одновременно.

Если циклоалкил подлежит замещению, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае на всех несущих водород атомах углерода. Сам циклоалкил может быть связан как заместитель с молекулой через каждую подходящую позицию кольцевой системы.

Примерами циклоалкила могут быть циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил(декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил, спиро[3.3]гептил и т.п.

Вышеупомянутое определение для циклоалкила также действительно, если циклоалкил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y}циклоалкиламино, C_{x-y}циклоалкилокси или C_{x-y}циклоалкилалкил.

Если свободная валентность циклоалкила является насыщенной, получают ациклическую группу.

Таким образом, термин циклоалкилен может происходить от определенного выше циклоалкила. Циклоалкилен в отличие от циклоалкила является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из циклоалкила. Соответствующими группами являются, например, циклогексил и или или (циклогексилен).

Вышеупомянутое определение для циклоалкилен также действительно, если циклоалкилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}циклоалкиленамино или H_2N-C_{x-y} циклоалкиленокси.

Циклоалкенил также состоит из подгрупп моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-углеводородных колец. Однако системы являются ненасыщенными, т.е. существует по меньшей мере одна С-С двойная связь, но без ароматической системы. Если в циклоалкиле, как определено выше, два атома водорода на соседних циклических атомах углерода надлежащим образом удалены, и свободные валентности являются насыщенными для образования второй связи, получают соответствующий циклоалкенил.

Если циклоалкенил подлежит замещению, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода. Сам циклоалкенил может быть связан как заместитель с молекулой через каждую подходящую позицию кольцевой системы.

Примерами циклоалкенила могут быть циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, циклогекс-1-енил, циклогекс-

2-енил, циклогекс-3-енил, циклогепт-1-енил, циклогепт-2-енил, циклогепт-3-енил, циклогепт-4-енил, циклобута-1,3-диенил, циклопента-1,4-диенил, циклопента-1,3-диенил, циклопента-2,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, циклогекса-1,5-диенил, циклогекса-2,4-диенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-2,5-диенил, бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диенил (норборна-2,5-диенил), бицикло[2.2.1]гепт-2-енил (норборненил), спиро[4,5]дец-2-енил и т.п.

Вышеупомянутое определение для циклоалкенила также действительно, когда циклоалкенил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y}циклоалкениламино, C_{x-y}циклоалкенилокси или C_{x-y}циклоалкенилалкиле.

Если свободная валентность циклоалкенила является насыщенной, получают ненасыщенную ациклическую группу.

Таким образом, термин циклоалкенилен может происходить от определенного выше циклоалкенила. Циклоалкенилен в отличие от циклоалкенила является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из циклоалкенила. Соответствующими группами являются, например, циклопентенил и

или или или (циклопентенилен) и т.п.

Вышеупомянутое определение для циклоалкенилен также действительно, если циклоалкенилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}циклоалкениленамино или H_2N-C_{x-y}циклоалкениленокси.

Арил означает моно-, би- или трициклические карбоциклы по меньшей мере с одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно он означает моноциклическую группу с шестью атомами углерода (фенил) или бициклическую группу с девятью-десятью атомами углерода (два шестичленных кольца или одно шестичленное кольцо с пятичленным кольцом), где второе кольцо также может быть ароматическим, однако также может быть частично насыщенным.

Если арил подлежит замещению, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода. Сам арил может быть связан как заместитель с молекулой через каждую подходящую позицию кольцевой системы.

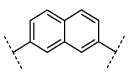
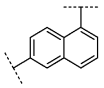
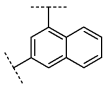
Примерами арила могут быть фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил (1,2,3,4-тетрагидронафтил, тетралинил), дигидронафтил (1,2-дигидронафтил), флуоренил и т.п.

Представленное выше определение арила также действительно, если арил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в ариламино, арилокси или арилалкиле.

Если свободная валентность арила является насыщенной, получают ароматическую группу.

Термин арилен также может происходить от определенного выше арила. Арилен в отличие от арила является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из арила. Соответствующими группами являются, например,

фенил и или или (о, т, п-фенилен), нафтил и

 или  или  и т.п.

Вышеупомянутое определение для арилена также действительно, если арилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-ариленамино или H_2N-ариленокси.

Гетероциклил означает кольцевые системы, получаемые из определенных выше циклоалкила, циклоалкенила и арила путем замены одной или нескольких из групп $-CH_2-$ независимо друг от друга в углеводородных кольцах на группы -O-, -S- или -NH- или путем замены одной или нескольких групп =CH- на группу =N-, где всего могут присутствовать не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода должен присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомами кислорода и серы, и кольцо в целом должно обладать химической устойчивостью. Гетероатомы необязательно могут присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера $\rightarrow$ сульфоксид -SO-, сульфон $-SO_2-$; азот $\rightarrow$ N-оксид). В гетероциклиле нет гетероароматического кольца, т.е. ни один гетероатом не является частью ароматической системы.

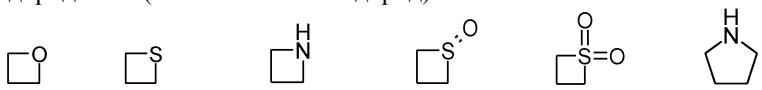
Прямым результатом происхождения от циклоалкила, циклоалкенила и арила является то, что гетероциклил состоит из подгрупп моноциклических гетероколец, бициклических гетероколец, трициклических гетероколец и спиро-гетероколец, которые могут присутствовать в насыщенной или ненасыщенной форме.

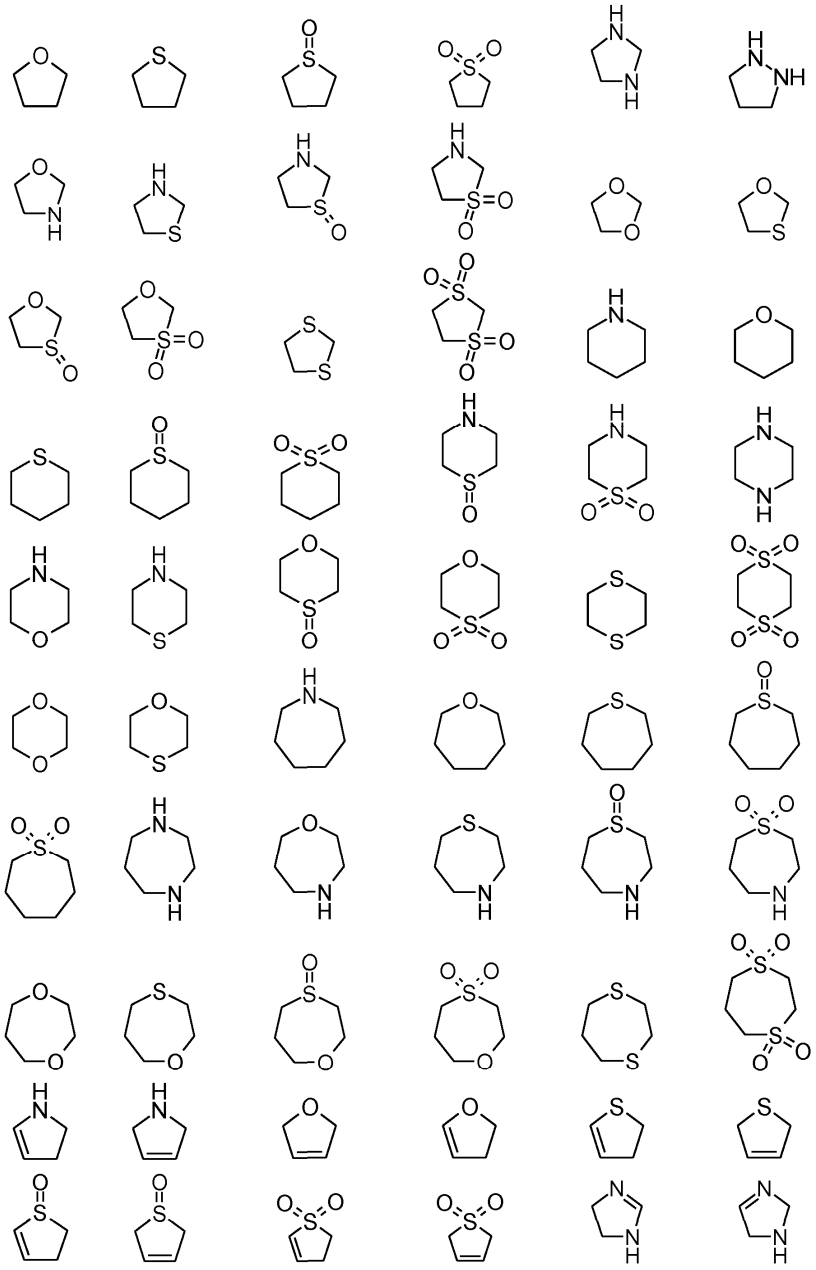
Ненасыщенная означает, что в данной кольцевой системе существует по меньшей мере одна двойная связь, но гетероароматическая система не образуется. В бициклических гетерокольцах два кольца соединяются между собой таким образом, чтобы иметь по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спиро-гетерокольцах один атом углерода (спироатом) относится к двум кольцам одновременно.

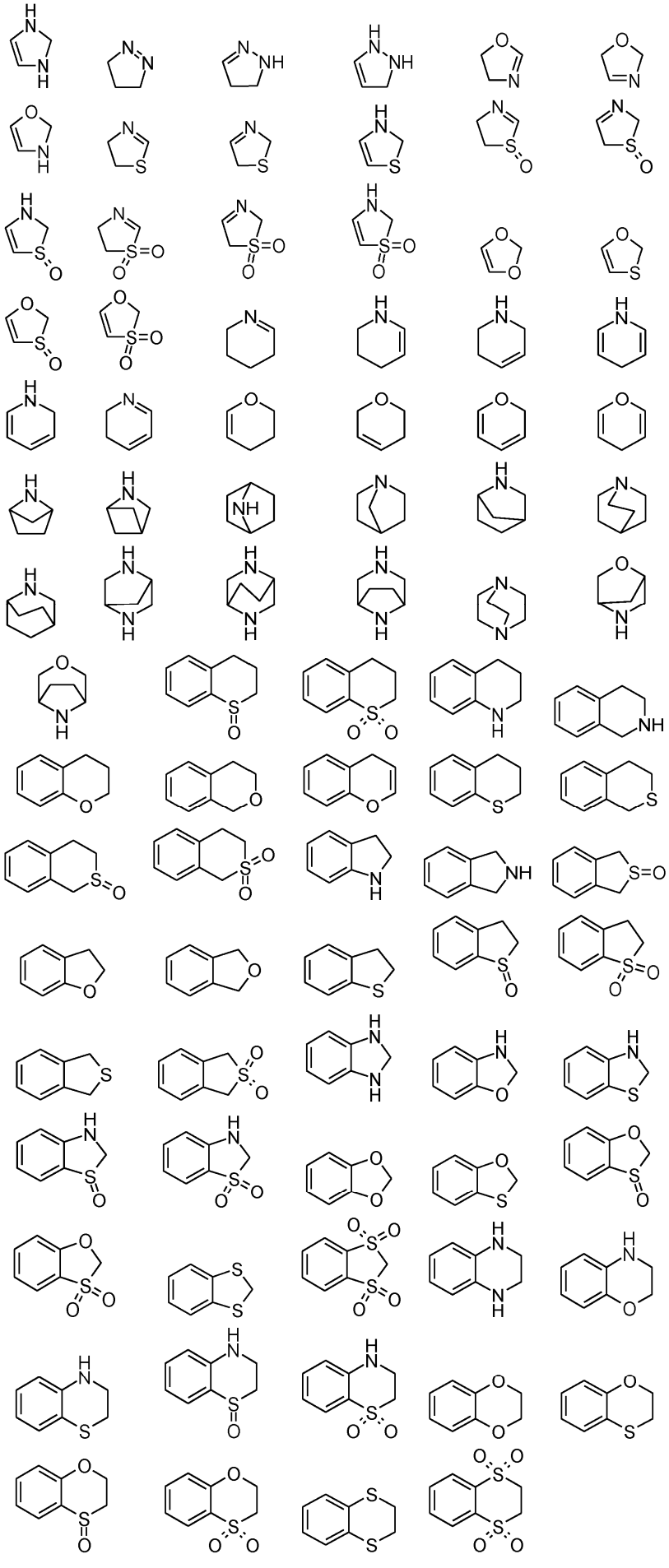
Если гетероциклил является замещенным, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам гетероциклил может быть связан как заместитель с молекулой через каждую подходящую позицию кольцевой системы.

Примерами гетероциклила могут быть тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, азиридинил, азетидинил, 1,4-диоксанил, азепанил, диазепанил, морфолинил, тиоморфолинил, гомоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S,S-диоксид, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, [1,4]-оксазепанил, тетрагидротиенил, гомотиоморфолинил-S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридил, дигидропиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротиенил-S-оксид, тетрагидротиенил-S,S-диоксид, гомотиоморфолинил-S-оксид, 2,3-дигидроазет, 2H-пирролил, 4H-пиранил, 1,4-дигидропиридинил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3,8-диазабицикло [3.2.1]октил, 3,9-диазабицикло[4.2.1]нонил, 2,6-диазабицикло[3.2.2]нонил, 1,4-диоксаспиро[4.5]децил, 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]децил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептил, 2,7-диазаспиро[4.4]нонил, 2,6-диазаспиро [3.4]октил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундецил, 2.8-диазаспиро[4,5]децил и т.п.

Другими примерами являются структуры, показанные ниже, которые могут присоединяться через каждый несущий водород атом (замененный на водород)







Предпочтительно гетероциклилы являются 4-8-членными, моноциклическими и имеют один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Предпочтительными гетероциклилами являются пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил.

Представленное выше определение гетероциклила также действительно, если гетероциклил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в гетероциклиламино, гетероциклилокси или гетероциклилалкиле.

Если свободная валентность гетероциклила является насыщенной, получают гетероциклическую группу.

Термин гетероциклилен также происходит от определенного выше гетероциклила. Гетероциклилен в отличие от гетероциклила является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из гетероциклила. Соответствующими группами являются, например, пиперидинил и или или , 2,3-дигидро-1H-пирролил и или или или и т.п.

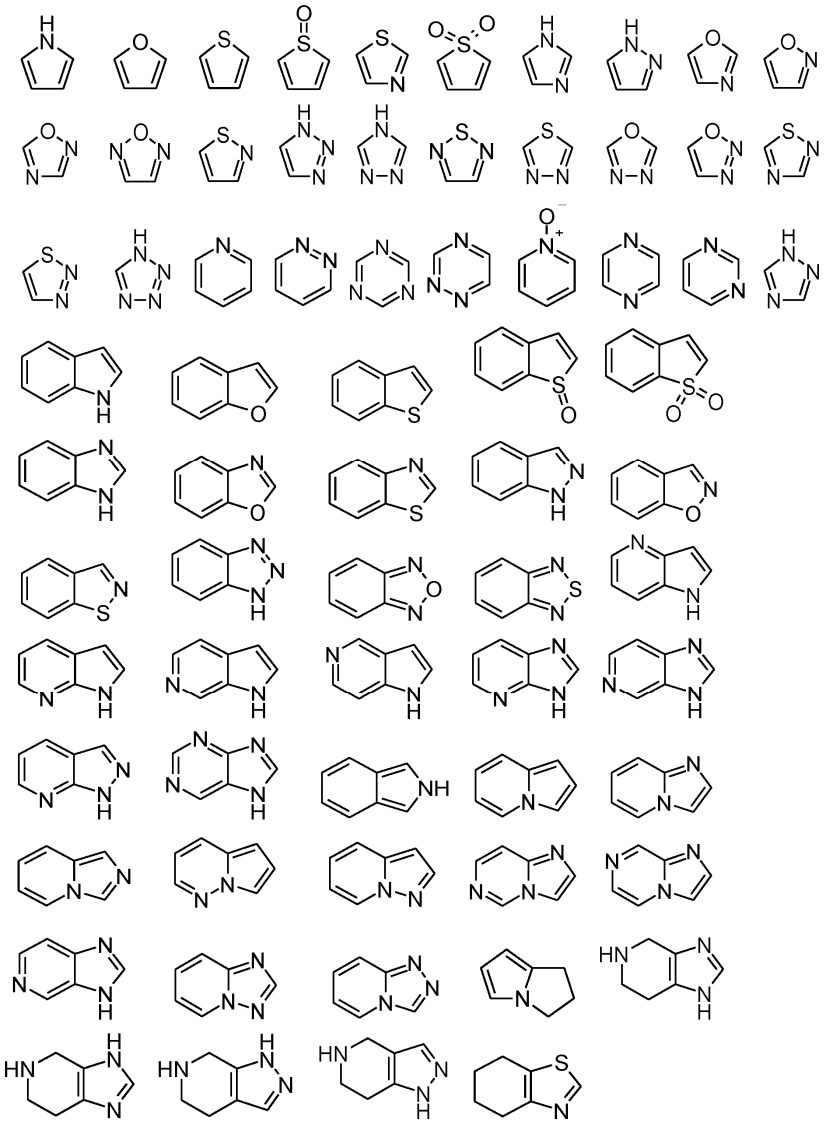
Представленное выше определение гетероциклилена также действительно, если гетероциклилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-гетероциклиленамино или H_2N-гетероциклиленокси.

Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца по меньшей мере с одним гетероароматическим кольцом, которое в отличие от соответствующего арила или циклоалкила (циклоалкенила) содержит вместо одного или нескольких атомов углерода один или несколько идентичных или разных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, причем образуемая в результате группа должна быть химически устойчивой. Необходимым условием наличия гетероарила является гетероатом и гетероароматическая система.

Если гетероарил подлежит замещению, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам гетероарил может быть связан как заместитель с молекулой через каждую подходящую позицию кольцевой системы как углерод, так и азот.

Примерами гетероарила могут быть фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, пиридил-N-оксид, пирролил-N-оксид, пиримидинил-N-оксид, пиридазинил-N-оксид, пиразинил-N-оксид, имидазолил-N-оксид, изоксазолил-N-оксид, оксазолил-N-оксид, тиазолил-N-оксид, оксадиазолил-N-оксид, тиадиазолил-N-оксид, триазолил-N-оксид, тетразолил-N-оксид, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, индазолил, изохинолинил, хинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, бензотриазинил, индолизинил, оксазолопиридил, имидазопиридил, нафтиридинил, бензоксазолил, пиридопиридил, пиримидопиридил, пиринил, птеридинил, бензотиазолил, имидазопиридил, имидазотиазолил, хинолинил-N-оксид, индолил-N-оксид, изохинолил-N-оксид, хиназолинил-N-оксид, хиноксалинил-N-оксид, фталазинил-N-оксид, индолизинил-N-оксид, индазолил-N-оксид, бензотиазолил-N-оксид, бензимидазолил-N-оксид и т.п.

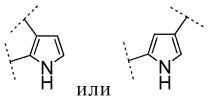
Другими примерами являются структуры, показанные ниже, которые могут присоединяться через каждый несущий водород атом (замененный на водород):



Предпочтительно гетероарилы являются 5-6-членными моноциклическими или 9-10-членными бициклическими, каждый с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота и серы.

Представленное выше определение гетероарила также действительно, если гетероарил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в гетероариламино, гетероарилокси или гетероарилалкиле.

Если свободная валентность гетероарила является насыщенной, получают гетероароматическую группу.

Термин гетероарилен также происходит от определенного выше гетероарила. Гетероарилен в отличие от гетероарила является двухвалентным и требует двух партнеров по связыванию. Строго говоря, вторую валентность получают путем удаления атома водорода из гетероарила. Соответствующими группами являются, например, пирролил и  и т.п.

Представленное выше определение гетероарилен также действительно, если гетероарилен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-гетероариленамино или H_2N-гетероариленокси.

Замещенный означает, что атом водорода, который прямо связывается с рассматриваемым атомом, заменяется на другой атом или другую группу атомов (заместитель). В зависимости от исходных условий (количества атомов водорода) на одном атоме может происходить моно- или полизамещение. Замещение конкретным заместителем возможно лишь в случае, если допустимые валентности заместителя и атома, который подлежит замещению, соответствуют одна другой, и замещение ведет к образованию устойчивого соединения (т.е. соединения, которое спонтанно не преобразуется, например, путем перестройки, циклизации или удаления).

Двухвалентные заместители, такие, как =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, $=N_2$ и т.п., мо-

гут быть только заместителями на атомах углерода, причем двухвалентный заместитель =O также может быть заместителем на атоме серы. Как правило, замещение может осуществляться двухвалентным заместителем только на кольцевых системах и требует замены двух геминальных атомов водорода, т.е. атомов водорода, которые связываются с одним атомом углерода, который является насыщенным перед замещением. Таким образом, замещение двухвалентным заместителем возможно только в группе $-CH_2-$ или на атомах серы (только =O) кольцевой системы.

Стереохимия/сольваты/гидраты: если не указывается конкретно, по всему тексту описания и в прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название охватывают таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.п.) и рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, в которых существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Соли: фраза "фармацевтически приемлемый" применяется авторами в отношении соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения считаются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения и в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

В контексте данного описания "фармацевтически приемлемые соли" означают производные описываемых соединений, причем исходное соединение модифицируют путем образования его кислых или основных солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются, помимо прочих, минеральные или органические кислые соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п.

Например, к таким солям относятся соли аммиака, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтаноламина (2,2'-иминобис(этанола)), диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, 2-(диметиламино)этанола, 2-аминоэтанола, этилендиамина, N-этил-глюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лизина (L-лизина), пролина (L-пролина), гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, морфолина, пиперазина, гидроксида кальция, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидона, гидроксида натрия, триэтаноламин (2,2',2"-нитрилотрис(этанола), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты (L), L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, карбоновой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, декановой кислоты (каприновой кислоты), додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, глицина, гликолевой кислоты, гексановой кислоты (капроевой кислоты), гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, октановой кислоты (каприловой кислоты), олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты.

К солям относятся ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты кальция/эдетаты, камсилаты, карбонаты, камфорсульфонат, хлориды/гидрохлориды, хлоротеофиллинат, цитраты, эдисилаты, этандисульфонаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глюкуронат, глутаматы, гликоляты, гликоллиларснилаты, гексилрезорцинаты, гиппурат, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изетионаты, изотионаты, лактаты, лактобионаты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, нафтоат, напсилаты, нитраты, октадеканоаты, олеаты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, сульфосалицилаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, трифтороацетаты, аммоний, бензатины, хлоропрокаины, холины, диэтаноламины, этилендиамины, меглумины и прокаины.

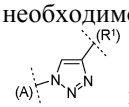
Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинки т.п. (см. также Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный компонент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободной кислотной или основной формы этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь.

Соли отличающихся от вышеупомянутых кислот, которые, например, могут применяться для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифтороацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Настоящее изобретение также включает сокристаллы любого соединения в соответствии с изобретением, т.е. кристаллические формы, состоящие по меньшей мере из двух компонентов (одним из которых является соединение в соответствии с изобретением, а другим - образователь сокристалла), образующих уникальную кристаллическую структуру, не имеющую в отличие от кристаллических солей переноса протонов от одного компонента к другому. Потенциальными образователями сокристаллов являются кислоты и основания, перечисленные выше для солей/солеобразователей. В представлении, таком, как, например, или или , буква A выполняет функцию обозначения кольца для облегчения указания, например, на присоединение данного кольца к другим кольцам.

Для двухвалентных групп, в которых первостепенное значение имеет определение, с какими соседними группами они связываются, и с какой валентностью, соответствующие партнеры по связыванию при необходимости указываются в скобках с целью классификации, как в следующих представлениях:

 или (R^2) -C(O)NH- или (R^2) -NHC(O)-;

Группы или заместители часто выбирают из группы, к которой относятся многие альтернативные группы/заместители с соответствующим обозначением групп (например, R^a, R^b и т.п.). Если такая группа используется повторно для определения соединения в соответствии с изобретением в разных частях молекулы, указывается, что разные случаи использования следует рассматривать как полностью независимые друг от друга.

Под терапевтически эффективным количеством с точки зрения этого изобретения следует понимать количество вещества, способное устранять симптомы заболевания или предотвращать или ослаблять эти симптомы или продлевающее выживаемость подвергнутого лечению пациента.

Список сокращений.

Ac	ацетил
AcCN	ацетонитрил
aq.	водный
ATP	аденозиттрифосфат
Bn	бензил
Boc	*трет*-бутилоксикарбонил
Bu	бутил
c	концентрация
д.	день(дни)
dba	дибензилиденацетон
TLC	тонкослойная хроматография
Davephos	2-диметиламино-2'-дициклогексиламинофосфинобифенил
DBA	дибензилиденацетон
DCM	дихлорометан
DEA	диэтиламин
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	*N*-этил-*N*,*N*-диизопропиламин (основание Хюнига)
DMAP	4-*N*,*N*-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилрфосфорилазид
dppf	1.1´-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликольтетрауксусная кислота
eq	эквивалент(ы)
ESI	ионизация распылением электронов
Et	этил
Et_2O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилурония гексафторофосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
i	*изо*
конц.	концентрированный
LC	жидкостная хроматография
LiHMDS	литий бис(триметилсилил)амид
раств.	раствор
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минуты
MPLC	жидкостная хроматография под средним давлением
MS	масс-спектрометрия
MTBE	Метил-*трет*-бутиловый эфир
NBS	*N*-бромосукцинимид
NIS	*N*-йодосукцинимид
NMM	*N*-метилморфолин

NMP	*N*-метилпирролидон
NP	нормальная фаза
n.a.	данные отсутствуют
PBS	фосфатно-буферный раствор
Ph	фенил
Pr	пропил
Py	пиридин
rac	рацемический
red.	восстановление
Rf (R_f)	коэффициент удерживания
RP	обращенная фаза
rt	окружающая температура
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
S_N	нуклеофильное замещение
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	*трет*-бутилдиметилсилил
TBME	*трет*-бутилметилэфир
TBTU	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония тетрафтороборат
tBu	*трет*-бутил
TEA	триэтиламин
темп.	температура
трет	третичный
Tf	трифлат
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
$t_{Ret.}$	время удерживания (HPLC)
TRIS	трис(гидроксиметил)-аминометан
TsOH	*п*-толуолсульфоновая кислота
УФ	ультрафиолет

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными по ознакомлении со следующими подробными примерами, которые поясняют принципы изобретения на примере, не ограничивая его объема:

Приготовление соединений в соответствии с изобретением

Общие положения.

Если не указано иное, все реакции осуществляют в устройстве серийного производства с применением способов, которые обычно применяются в химических лабораториях. Исходные материалы, чувствительные к воздуху и/или влажности, хранят в защитной газовой среде и соответствующие реакции и манипуляции с ними осуществляют в защитной газовой среде (азоте или аргоне).

Соединения в соответствии с изобретением указываются согласно правилам CAS с применением программы Autonom (Beilstein). Если соединение должно быть представлено и по структурной формуле, и по названию, в случае противоречия решающее значение имеет структурная формула.

Микроволновые реакции осуществляют в инициирующей системе/реакторе от Biotage или в устройстве Explorer от CEM или Synthos 3000 или Monowave 3000 от Anton Paar в герметичных контейнерах (предпочтительно 2, 5 или 20 мл), предпочтительно с перемешиванием.

Хроматография.

Тонкослойную хроматографию осуществляют на подготовленных пластинах для TLC с силикагелем 60 на стекле (с индикатором флуоресценции F-254) от Merck.

Препаративную хроматографию под высоким давлением (RP HPLC) примеров соединений в соответствии с изобретением осуществляют на системах Agilent или Gilson с колонками от Waters (названия SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50×150 мм, или SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 мкм, 30×50 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50×150 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30×150 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30×50 мм) и YMC (названия Actus-Triart Prep C18, 5 мкм, 30×50 мм).

Для элюирования соединений применяют разные градиенты H_2O/ацетонитрила, тогда как для систем Agilent к воде добавляют 5% кислотный модификатор (20 мл HCOOH к 1 л H_2O/ацетонитрила (1/1)) (кислотные условия). Для систем Gilson в воду добавляют 0,1% HCOOH.

Для хроматографии в основных условиях для систем Agilent также применяют градиенты H_2O/ацетонитрила, причем воду делают щелочной путем добавления 5% основного модификатора (50 г NH_4HCO_3 + 50 мл NH_3 (25% в H_2O) до 1 л H_2O). Для систем Gilson воду делают щелочной следующим образом: 5 мл раствора NH_4HCO_3 (158 г в 1 л H_2O) и 2 мл NH_3 (28% в H_2O) дополняют до 1 л H_2O.

Сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC) промежуточных соединений и примеров соединений в соответствии с изобретением осуществляют на SFC-системе JASCO со следующими колонками: Chiralcel OJ (250×20 мм, 5 мкм), Chiralpak AD (250×20 мм, 5 мкм), Chiralpak AS (250×20 мм, 5 мкм), Chiralpak IC (250×20 мм, 5 мкм), Chiralpak IA (250×20 мм, 5 мкм), Chiralcel OJ (250×20 мм, 5 мкм),

Chiralcel OD (250×20 мм, 5 мкм), Phenomenex Lux C2 (250×20 мм, 5 мкм).

Аналитическую HPLC (реакционный контроль) промежуточных и конечных соединений осуществляют с применением колонок от Waters (названия: XBridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1×20 мм, или XBridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1×30 мм, или Aquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм) и YMC (названия: Triart C18, 3,0 мкм, 2,0×30 мм). Аналитическое оборудование также в каждом случае оснащают масс-детектором.

HPLC-масс-спектроскопия/УФ-спектрометрия.

Время удерживания/MS-ESI для характеризации примеров соединений в соответствии с изобретением получают при помощи устройства для HPLC-MS (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором). Соединениям, которые элюируются при инжекционном пике, присваивается время удерживания $t_{Ret.}$=0,00.

Способы HPLC.

Способ A.

HPLC	Agilent 1100 Series
MS	Agilent LC/MSD SL
колонка	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 20 мм, Part. No. 186003201
растворитель	**A**: 20 мМ NH_4HCO_3/NH_3 pH 9
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS**: положительное и отрицательное
	диапазон массы: 120 – 900 m/z
	фрагментор: 120
	усил. EMV: 1
	порог: 150
	размер шага: 0,2
	УФ: 315 нм
	ширина полосы: 170 нм
	эталон: откл.
	диапазон: 230 - 400 нм
	шаг диапазона: 1,00 нм
	ширина пика: < 0,01 мин
	щель: 1 нм
инжекция	5 мкл
скорость потока	1,00 мл/мин
темп. колонки	60 °C
градиент	0,00 мин 10 % B
	0,00 – 1,50 мин 10 % → 95 % B
	1,50 – 2,00 мин 95 % B
	2,00 – 2,10 мин 95 % → 10 % B

Способ B.

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS
колонка	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм
растворитель	A: 20 мМ NH_4HCO_3/NH_3 в воде; pH 9,3
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная
	ионизатор: MM-ES+APCI
	диапазон массы: 150 – 750 m/z
	значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

	усил. EMV: 1.00
	порог: 150
	размер шага: 0.2
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	214 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 2,00 нм
	порог: 1,00 mAU
	ширина пика: 0,0025 мин (0,05 с)
	щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 1,00 мин 15 % -> 95 % B
	1,00 – 1,30 мин 95 % B

Способ C.

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм
растворитель	A: вода + 0,1 % HCOOH B: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:** полярность: положительная диапазон массы: 150 – 750 m/z значения фрагментора: усил. EMV: 1,00 порог: 150 размер шага: 0,20 **УФ:** 254 нм: эталон откл. 214 нм: эталон откл. диапазон: 190 – 400 нм шаг диапазона: 4,00 нм порог: 1,00 mAU ширина пика: 0,005 мин (0,1 с) щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 1,00 мин 15 % → 100 % B 1,00 – 1,13 мин 100 % B

масса	фрагментор
150	70
750	110

Способ D.

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм
растворитель	A: 20 мМ NH_4HCO_3/NH_3 в воде; pH 9,3
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная
	ионизация: MM-ES
	диапазон массы: 150 – 750 m/z
	значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

	усил. EMV: 1,00
	порог: 150
	размер шага: 0,2
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	214 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 2,00 нм
	порог: 1,00 mAU
	ширина пика: 0,0025 мин (0,05 с)
	щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 1,00 мин 15 % → 95 % B
	1,00 – 1,30 мин 95 % B

Способ E.

HPLC	Agilent 1200 Series:
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм, Column XP;
	Part. No. 186006028
растворитель	A: 20 мМ NH_4HCO_3/NH_3 в воде; pH 9.3

	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная
	ионизатор: API-ES
	диапазон массы: 150 – 750 m/z
	значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

	усил. EMV: 1.00
	порог: 150
	размер шага: 0,2
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	214 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 2,00 нм
	порог: 1,00 mAU
	ширина пика: 0,0025 мин (0,05 с)
	щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 1,00 мин 15 % → 95 % B
	1,00 – 1,30 мин 95 % B

Способ F.

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм
растворитель	A: вода + 0,1 % HCOOH
	B: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная

диапазон массы: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

масса	фрагментор
150	70
750	110

усил. EMV: 1.00

порог: 150

размер шага: 0,20

УФ:

254 нм: эталон откл.

214 нм: эталон откл.

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4,00 нм

порог: 1,00 mAU

ширина пика: 0,0063 мин (0,13 с)

щель: 4 нм

инжекция 0,5 мкл

поток 1,400 мл/мин

темп. колонки 45 °C

градиент 0,00 – 1,00 мин 15 % → 100 % B

1,00 – 1,13 мин 100 % B

Способ G.

HPLC Agilent 1200 Series

MS Agilent 6130, квадрупольный LC/MS

колонка YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм

растворитель A: вода +0,1 % HCOOH

B: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (подходящего для HPLC качества)

обнаружение **MS:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон массы: 150 – 750 m/z

значения фрагментора:

масса	фрагментор

150	70
750	110

усил. EMV: 1,00

порог: 150

размер шага: 0,20

УФ:

254 нм: эталон откл.

230 нм: эталон откл.

214 нм: эталон откл.

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 4,00 нм

порог: 1,00 mAU

ширина пика: 0,005 мин (0,1 с)

щель: 4 нм

инжекция 0,5 мкл

поток 1,400 мл/мин

темп. колонки 45 °C

градиент 0,00 – 1,00 мин 15 % → 100 % B

1,00 – 1,13 мин 100 % B

Способ H.

HPLC Agilent 1200 Series

MS Agilent 6130, квадрупольный LC/MS

колонка YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм

растворитель A: вода +0,1 % HCOOH

B: ацетонитрил + 0.1 % HCOOH (подходящего для HPLC качества)

обнаружение **MS:**

полярность: положительная + отрицательная

диапазон массы: 200 – 800 m/z

фрагментор : 70

усиление: 1,00

порог: 150

размер шага: 0,20

УФ:

254 нм: эталон откл.

230 нм: эталон откл.

диапазон: 190 – 400 нм

шаг диапазона: 2,00 нм

ширина пика: >0,01 мин (0,2 с)

щель: 4 нм

инжекция 1,0 мкл

поток 1,000 мл/мин

темп. колонки 45 °C

градиент 0,00 – 0,10 мин 5 % B

0,10 – 1,85 мин 5% B → 95,0 % B

1,85 – 1,90 мин 95 % B

1.95 – 1.92 мин 95 % B → 5.0 % B

Способ I.

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм
растворитель	A: вода +0,1 % HCOOH
	B: ацетонитрил + 0,1 % HCOOH (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная
	диапазон массы: 200 – 800 m/z
	фрагментор: 70
	усиление: 1,00
	порог: 150
	размер шага: 0,20
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	230 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 2,00 нм
	ширина пика: > 0,01 мин (0,2 с)
	щель: 4 нм
инжекция	1,0 мкл
поток	1,000 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 0,10 мин 15 % B
	0,10 – 1,55 мин 15% B → 95,0 % B
	1,55 – 1,90 мин 95 % B
	1,95 – 1,92 мин 95 % B → 15,0 % B

Способ J.

HPLC	Agilent 1260 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	YMC, Triart C18, 3,0 мкм, 2,0 x 30 мм, 12 нм
растворитель	A: вода + 0,1 % HCOOH
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная
	диапазон массы: 100 – 800 m/z
	фрагментор: 70
	усиление: 1,00
	порог: 100
	размер шага: 0,15
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	230 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 4,00 нм
	ширина пика: > 0,013 мин (0,25 с)
	щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 1,00 мин 5% → 100 % B
	1,00 – 1,37 мин 100% B
	1,37 – 1,40 мин 100% → 5 % B

Способ K.

HPLC	Agilent 1260 Series
MS	Agilent 6130, квадрупольный LC/MS
колонка	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм
растворитель	A: 5 мМ NH_4HCO_3/19 мМ NH_3 в воде
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества)
обнаружение	**MS:**
	полярность: положительная + отрицательная
	диапазон массы: 100 – 800 m/z
	фрагментор: 70
	усиление: 1.00
	порог: 100
	размер шага: 0,15
	УФ:
	254 нм: эталон откл.
	230 нм: эталон откл.
	диапазон: 190 – 400 нм
	шаг диапазона: 4.00 нм
	ширина пика: > 0,013 мин (0,25 с)
	щель: 4 нм
инжекция	0,5 мкл
поток	1,400 мл/мин
темп. колонки	45 °C
градиент	0,00 – 0,01 мин 5 % B
	0.01 – 1.00 мин 5 % → 100% B
	1,00 – 1,37 мин 100 % B
	1,37 – 1,40 мин 100 % → 5 % B

Способ L.

HPLC/MS	Waters UPLC-micromass Triple quad
колонка	Aquity UPLC BEH C18, 1.7 мкм, 2,1 x 50 мм
растворитель	A: вода + 0,1 % HCOOH
	B: ацетонитрил (подходящего для HPLC качества) + 0,1 % HCOOH
обнаружение	**MS:**
	ES/APCI, положительный и отрицательный режим

диапазон массы: 100 – 1000 m/z

капиллярное напряжение: 3500 В

напряжение на конусе: 30 - 50 В

десольвационный газ: 600 л/ч

десольвационная температура: 300 °C

УФ:

ширина полосы: 190 нм

диапазон: 210 - 400 нм

разрешение: 1,20 нм

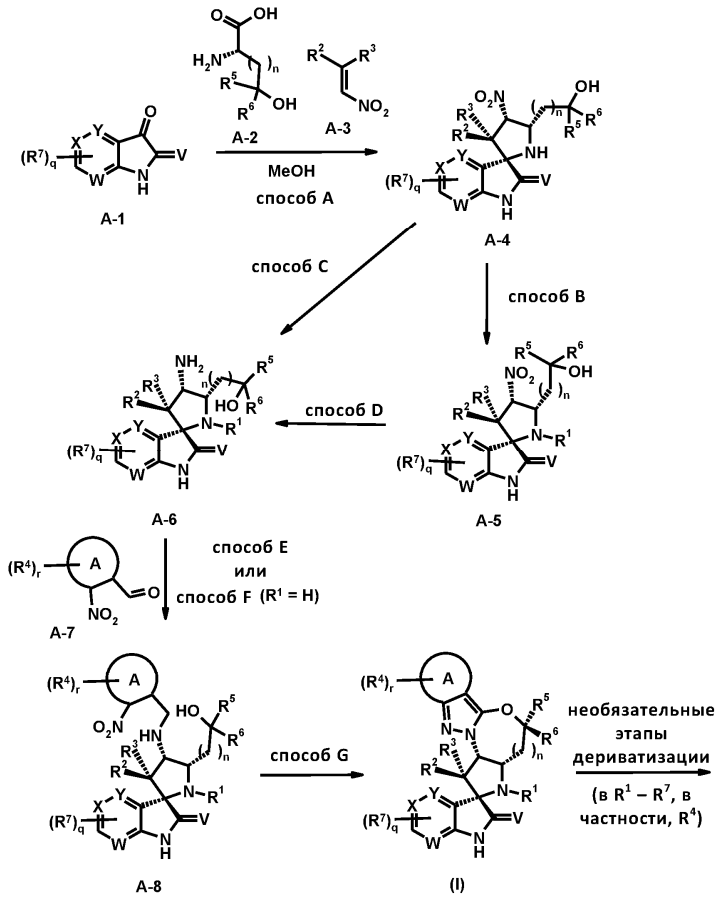
норма отбора: 5

инжекция	0,5 мкл
поток	0,400 мл/мин
темп. колонки	40 °C
градиент	0,00 – 1,80 мин 0 % B
	1,80 – 3,80 мин 0 % → 75 % B
	3,80 – 4,50 мин 75 % → 95 % B
	4,50 – 6,00 мин 95 % B
	6,00 – 6,01 мин 95 % → 0 % B

Соединения в соответствии с изобретением получают с применением описываемых далее способов синтеза, согласно которым заместители общих формул имеют указанные выше значения. Эти способы предназначены в качестве иллюстрации изобретения без ограничения предмета и выбора соединений, заявленных в этих примерах. Если приготовление исходных соединений не описывается, они могут быть приобретены в торговой сети или могут быть приготовлены аналогично известным соединениям существующего уровня техники или с применением описываемых авторами способов. Вещества, описываемые в литературе, приготавливают в соответствии с опубликованными способами синтеза.

Общая схема реакции и краткое представление пути синтеза.

Схема 1



Новые соединения структуры (I) приготавливают поэтапно, начиная с пути синтеза, показанного на схеме 1, из соединений A-1 через декарбоксилационное 1,3 диполярное циклоприсоединение с аминокислотами A-2 и нитроэтеном A-3 (способ A) для построения спиросистем A-4 в качестве рацемической смеси, возможно, вместе с другими регио- и/или диастереоизомерами A-4. Энантиомеры A-4 могут быть отделены на этой стадии путем хиральной SFC или, в альтернативном варианте, рацемическая смесь может быть отделена на любой более поздней стадии синтеза. Также возможно применение всех остальных известных средств отделения энантиомеров на этом этапе или после любого описываемого авторами дальнейшего этапа синтеза, например, кристаллизации, хирального разрешения, хиральной HPLC и т.п. (см. также Enantiomers, racemates, and resolutions, Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981) A-4 может реагировать с альдегидами или кетонами в реакции восстановительного аминирования для получения A-5 (способ B). В альтернативном варианте реакция алкилирования или присоединения может выполняться с A-4 для получения промежуточных соединений A-5.

Нитрогруппа в промежуточном соединении A-5 может быть восстановлена до первичного амина путем гидрогенизации под действием никелевого катализатора Ренея или с применением любого подходящего альтернативного способа восстановления, такого, как, например, с применением металла индия и хлористоводородной кислоты, для получения промежуточных соединений структуры A-6. В альтернативном варианте промежуточные соединения A-6 (с R^1=H) могут быть получены непосредственно из A-4 с применением (способ C) гидрогенизации под действием никелевого катализатора Ренея или любого подходящего альтернативного способа восстановления, такого как, например, с применением металла индия и хлористоводородной кислоты.

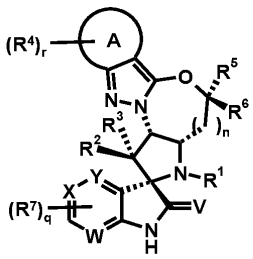
Промежуточное соединение A-6 приводят в реакцию с (гетеро)ароматическим нитроальдегидом A-7 в реакции восстановительного аминирования для получения промежуточного соединения A-8 (способ E). Для промежуточных соединений A-6 с R^1=H способ F может применяться для выборочного включения двух различных остатков на первичной или вторичной аминофункции путем последовательности двух реакций восстановительного аминирования в одном сосуде для получения промежуточных соединений A-8. Промежуточное соединение A-8 обрабатывают основанием для подвергания реакции Дэвиса-Бейрута с целью получения соединений (I).

Соединения (I), получаемые из A-8 после внутримолекулярной циклизации, могут быть дериватизированы на необязательных этапах дериватизации, прямо не показанных на схемах, во всех остатках, в частности в R^4, если они несут функциональные группы, которые могут быть дополнительно модифицированы, такие как, например, атомы галогенов, амино- и гидроксигруппы (включая циклические амины), карбоновая кислота или функции сложных эфиров, нитрилы и т.п., до дальнейших соединений (I) путем традиционной органической химической трансформации, такой как катализируемые металлами реакции перекрестного сочетания, ацилирование, амидирование, добавление, восстановление или (восстановительное) алкилирование или расщепление защитных групп. Эти дополнительные этапы не показаны в общих схемах. Подобным образом эти дополнительные этапы также могут быть включены в пути синтезирования, показанные в общих схемах, т.е. для осуществления реакций дериватизации с промежуточными соединениями. Кроме того, также возможно использование структурных блоков, несущих защитные группы, т.е. необходимы дополнительные этапы для снятия защитных групп. Соединения (I) испытывали на их активность в отношении влияния на взаимодействие MDM2-p53 в их рацемической форме или, в альтернативном варианте, в энантиомерно чистой форме. Каждый из двух энантиомеров рацемической смеси может обладать активностью против MDM2, хотя и в другом режиме связывания. Энантиомерно чистые соединения обозначаются меткой "хиральные". Соединения, перечисленные ниже в любой таблице, обозначенные как "хиральные" (как промежуточные соединения, так и соединения (I) в соответствии с изобретением), могут быть отделены путем хиральной SFC-хроматографии от их энантиомера или синтезируются из энантиомерно чистого исходного материала, отделенного путем хиральной SFC.

Пример.

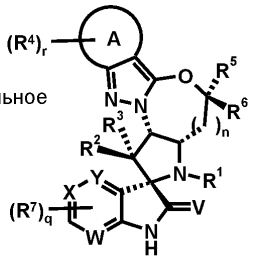
A B C

Структура A определяет рацемическую смесь соединений со структурой B и C, т.е. структура A включает две структуры (соединения B и C), тогда как структуры B и C, соответственно, являются энантиомерно чистыми и определяют только одно конкретное соединение. Таким образом, формулы (I) и (Ia)



(I)

Хиральное



(Ia)

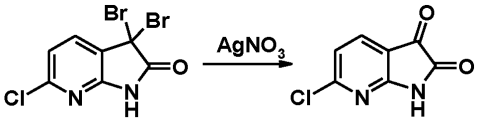
С набором конкретных определений для групп с R^1 по R^7, A, V, W, X, Y, n, r и q представляют рацемическую смесь двух энантиомеров (→ (I); вышеупомянутая структура A представляет один конкретный пример такой рацемической смеси) или отдельного энантиомера (→ (Ia); вышеупомянутая структура B является одним конкретным энантиомером), если нет дополнительных стереоцентров в одном или нескольких из заместителей. То же определение касается синтетических промежуточных соединений.

В частности, хиральное разрешение соединений (I) в соответствии с изобретением (предпочтительно несущих кислотные группы) может достигаться, например, путем кристаллизации с хиральными основаниями, например (R)- или (S)-1-аминотетралин ((R)- или (S)-1,2,3,4-тетрагидронафтил-1-амином), в соответствующем растворителе, например, изопропилацетате (z-PrOAc), т.е. хиральное соединение (Ia) может быть осаждено (S)-1-аминотетралином из раствора или суспензии рацемического соединения (I) для образования соли тетрагидронафтила-S, которая может быть отделена. Полученная соль может быть подвергнута дальнейшей очистке путем повторного суспендирования в соответствующем растворителе, например н-пропаноле (nPrOH), диоксане, THF, EtOH.

Таким образом, один аспект изобретения касается способа хирального отделения соединений (I) в соответствии с изобретением, включающего осаждение соли одного энантиомера, образуемого с хиральным основанием, причем хиральное основание предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся (R)- и (S)-1,2,3,4-тетрагидронафтил-1-амин, из раствора или суспензии соединений (I) в соответствующем растворителе, предпочтительно изопропилацетате. Соль осаждается выборочно, т.е. один энантиомер осаждается в виде соли хирального основания, тогда как другой энантиомер остается/является по сути растворенным в действующих условиях. Предпочтительно первоначально полученную соль подвергают дальнейшей очистке путем повторного суспендирования в соответствующем растворителе, например н-пропаноле (nPrOH), диоксане, THF, EtOH. Свободный энантиомер может быть извлечен из соли путем ионного обмена, например путем кислотной экстракции. Описанный выше способ также может применяться для обогащения одного энантиомера относительно другого, если полное отделение не сможет быть достигнуто, или этапы могут повторяться несколько раз для достижения полного отделения. Отделение означает, что соответствующий энантиомер/соль получают в форме, практически свободной от другого энантиомера. Предпочтительно хиральное основание применяют в субстехиометрическом количестве относительно рацемата, т.е. предпочтительно в пределах 0,5-0,7 экв. (наиболее предпочтительно около 0,6 экв.). Общая концентрация/количество рацемата в растворе/суспензии перед отделением предпочтительно составляет 50-150 г/л, наиболее предпочтительно около 100 г/л.

Синтез промежуточного соединения A-1.

Экспериментальная процедура синтеза A-1a.

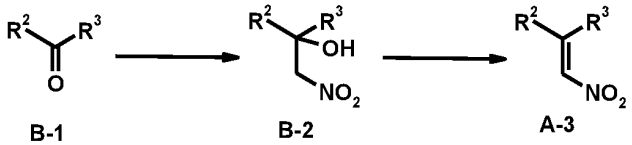


A-1a

3,3-Дибромо-6-хлоро-1,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-2-он (7,6 г, 23,3 ммоль) суспендируют в ацетонитриле (500 мл) и воде (25 мл). Добавляют $AgNO_3$ (8,9 г, 52,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ацетонитрил удаляют под сниженным давлением и добавляют EtOAc. Фазы разделяют и органический слой сушат с применением $MgSO_4$. Удаление растворителей дает чистый 6-хлоро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2,3-дион A-1a.

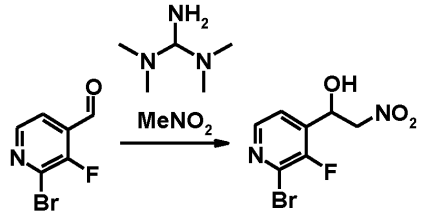
Синтез промежуточного соединения A-3.

Нитроэтены A-3, которые не выпускаются серийно, могут быть получены из альдегидов/кетонов B-1 путем нитроальдольной реакции с нитрометаном и последующей дегидратации нитроальдольного продукта B-2.



B-1 B-2 A-3

Экспериментальная процедура синтеза B-2a.

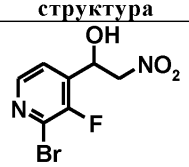
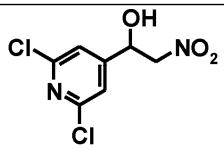
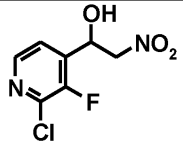


B-1a B-2a

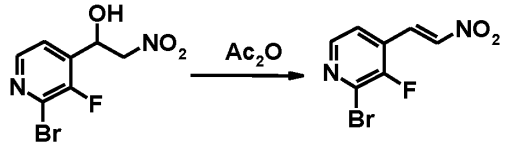
К раствору 2-бромо-3-фторопиридин-4-карбальдегида (5,0 г, 24,5 ммоль) в нитрометане (45 мл, 1,01 моль) в атмосфере аргона при -20°C добавляют N,N,N',N'-тетраметилгуанидин (3,1 мл, 24,5 ммоль) в нитрометане (5 мл, 0,11 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при -20°C. К смеси добавляют солевой раствор и продукт выделяют путем экстракции EtOAc и используют для следующего этапа без очистки.

Следующие нитроальдоли B-2 (табл. 1) могут быть получены аналогичным способом из разных альдегидов.

Таблица 1

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
B-2a		0,37	265/267	F
B-2b		0,621	219/221	F
B-2c		n.a.	n.a.	n.a.

Альтернативный вариант 1. Экспериментальная процедура синтеза A-3a.

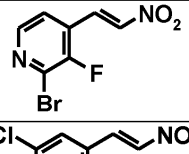
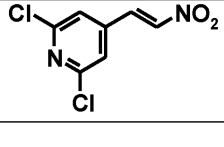


B-2a A-3a

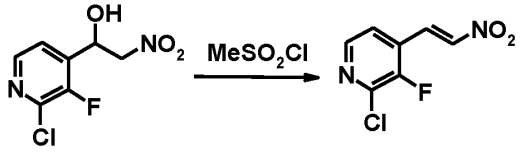
К раствору 1-(2-бромо-3-фторопиридин-4-ил)-2-нитроэтанола B-2a (4,82 г, 18,2 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляют ангидрид уксусной кислоты (3,43 мл, 36,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение суток при 50°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтруют и очищают путем препаративной RP-HPLC, получая на выходе 2-бромо-3-фторо-4-((E)-2-нитровинил)пиридин A-3a.

Следующие промежуточные соединения A-3 (табл. 2) могут быть получены аналогичным способом из разных нитроальдолей B-2a.

Таблица 2

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-3a		0,58	247/249	F
A-3b		0,62	219/221	F

Альтернативный вариант 2.Экспериментальная процедура синтеза A-3c.

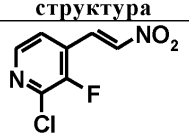


B-2c A-3c

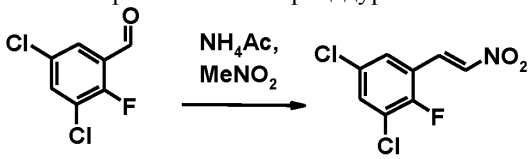
Раствор 1-(2-хлоро-3-фторопиридин-4-ил)-2-нитроэтанола B-2c (200 г, 0,91 моль) в DCM (1,8 л) охлаждают до 0°C и добавляют раствор метансульфонилхлорида (124 г, 1,09 моль) в DCM (200 мл). Смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C перед добавлением NEt_3 (201 г, 2,0 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 45 мин при 0°C. К реакционной смеси добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагируют DCM. Комбинированный органический слой высушивают и растворитель удаляют in vacuo. Продукт очищают путем колоночной хроматографии, получая на выходе 2-хлоро-3-фторо-4-((E)-2-нитровинил)пиридин A-3c.

Следующие промежуточные соединения A-3 (табл. 3) могут быть получены аналогичным способом из разных нитроальдолей B-2.

Таблица 3

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-3c		0,54	203	E

Альтернативный вариант 3. Экспериментальная процедура синтеза A-3d.

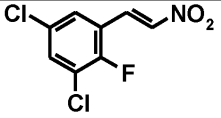
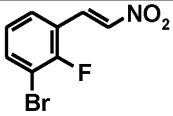
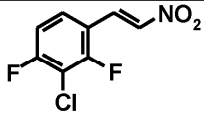
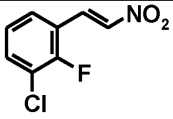


B-1b A-3d

3,5-Дихлоро-2-фторобензальдегид (500 мг, 0,003 моль) растворяют в уксусной кислоте (10 мл), затем добавляют ацетат аммония (598 мг, 0,008 моль) и нитрометан (0,382 мл, 0,008 моль) и полученную в результате реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают до 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят водой. Осажденное твердое вещество фильтруют и высушивают. Полученное необработанное соединение очищают путем колоночной хроматографии для получения соединения A-3d.

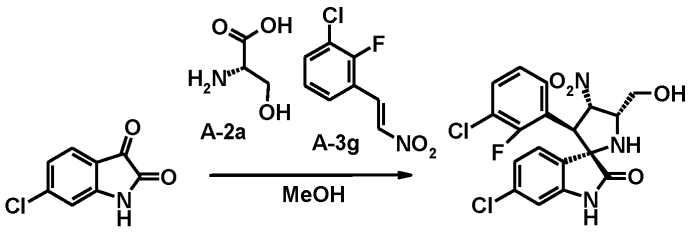
Следующие промежуточные соединения A-3 (табл. 4) могут быть получены аналогичным способом из разных альдегидов B-1.

Таблица 4

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-3d		n.a.	n.a.	
A-3e		1,27	n.a.	A
A-3f		0,70	n.a.	E
A-3g		n.a.	n.a.	n.a.

Синтез промежуточного соединения A-4 (способ A).

Экспериментальная процедура синтеза A-4a.

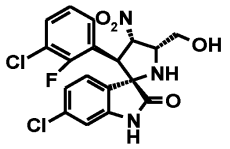
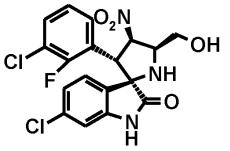
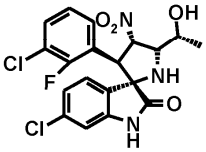
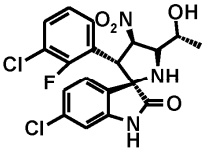
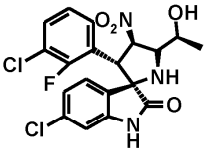
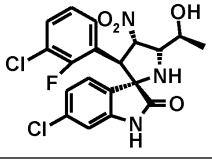


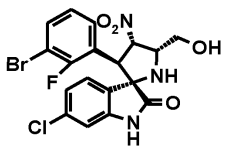
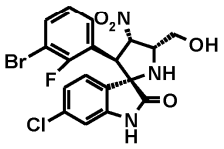
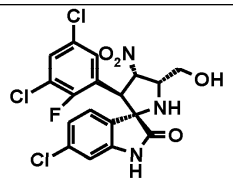
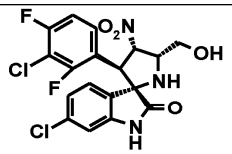
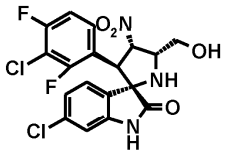
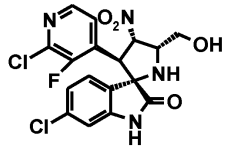
A-1b A-4a

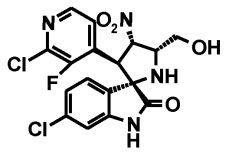
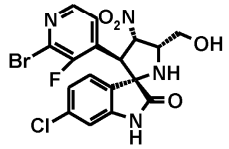
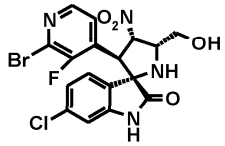
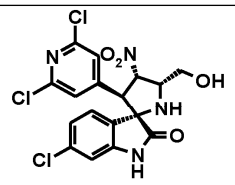
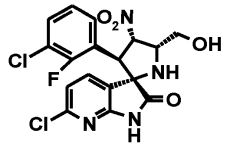
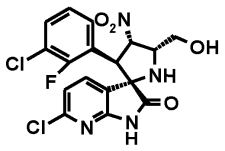
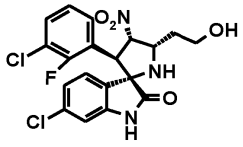
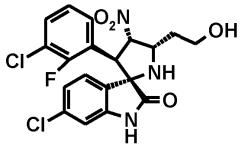
6-Хлороизатин A-1b (1,00 г, 5,4 ммоль), 1-хлоро-2-фторо-3-[(E)-2-нитровинил]бензол] (1,1 г, 5,4 ммоль) A-3g и L-серин A-2a (0,57 г, 5,4 ммоль) нагревают с обратным холодильником в MeOH в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют in vacuo и очищают путем хроматографии или кристаллизации в случае необходимости.

Следующие промежуточные соединения A-4 (табл. 5) могут быть получены аналогичным способом из разных аннелированных 1H-пиррол-2,3-дионов A-1, аминокислот A-2 и нитроэтенов A-3.

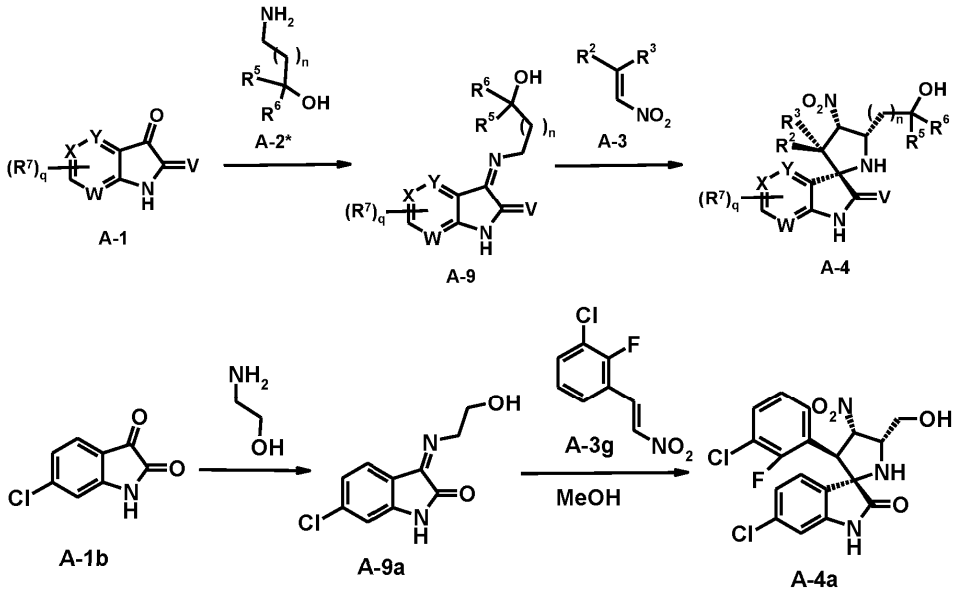
Таблица 5

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-4a		1,17	426	A
A-4b	Хиральное	1,17	426	A
A-4c	Хиральное 	1,17	426	A
A-4d	Хиральное 	0,64	440	G
A-4e	Хиральное 	0,60	440	G
A-4f	Хиральное 	0,60	440	G
A-4g	Хиральное 	0,64	440	G

A-4h		2,24	472	L
A-4i	Хиральное 	2,24	472	L
A-4j		2,40	460/462	L
A-4k	Хиральное	2,40	460/462	L
A-4l		1,19	444	A
A-4m	Хиральное 	1,19	444	A
A-4n		1,06	425	A

A-4o	Хиральное 	1,06	425	A
A-4p		1,07	471	A
A-4q	Хиральное 	1,07	471	A
A-4r		1,14	443	A
A-4s	Хиральное	1,14	443	A
A-4t		1,10	427	A
A-4u	Хиральное 	1,10	427	A
A-4v		1,21	440	A
A-4w	Хиральное 	1,21	440	A

В альтернативном варианте промежуточные соединения A-4, например A-4a, также могут быть получены с некоторыми модификациями в процедуре, описанной и показанной выше

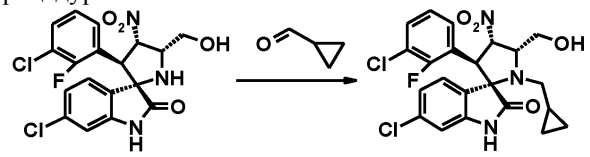


В этом альтернативном варианте производную изатина A-1, например A-1b, приводят в реакцию с аминоспиртом A-2*, например 2-аминоэтанолом, в соответствующем растворителе, например MeOH, ACN, DCM, THF или их смесях (предпочтение отдают ACN), для образования промежуточного иминного соединения A-9, например A-9a. Предпочтительно образование имина выполняется в присутствии кислоты, например AcOH или pTsOH (наиболее предпочтительной является pTsOH). A-9 (A-9a) необязательно выделяют и очищают или непосредственно подвергают реакции с нитроалкенами A-3, например A-3g, в циклоприсоединении, предпочтительно с добавлением основания (наиболее предпочтительным является N-метилпирролидин) для получения на выходе промежуточных соединений A-4, например A-4a. Возможными растворителями для этапа циклоприсоединения являются MeTHF, вода, MeOH, диоксан, THF, DME и их смеси. Особенно предпочтительными являются смеси с водой, наиболее предпочтительной является смесь MeTHF/вода.

Таким образом, еще один аспект изобретения касается способа синтеза промежуточных соединений A-4, предпочтительно A-4a, который включает приведение в реакцию соединения A-1, предпочтительно A-1b, с аминоспиртом A-2*, предпочтительно 2-аминоэтанолом, в соответствующем растворителе, предпочтительно выбранном из группы, к которой относятся MeOH, ACN, DCM, THF или их смеси, для получения соответствующего промежуточного иминного соединения A-9, предпочтительно A-9a. В другом аспекте способ также включает приведение в реакцию промежуточного иминного соединения A-9, предпочтительно A-9a, с нитроалкеном A-3, предпочтительно A-3g, предпочтительно с добавлением основания (наиболее предпочтительным является N-метилпирролидин).

Синтез промежуточного соединения A-5 (способ B).

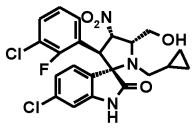
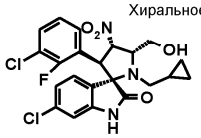
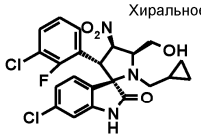
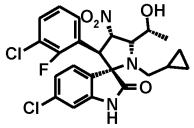
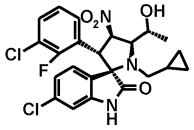
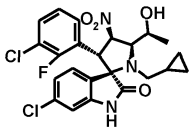
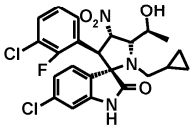
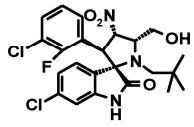
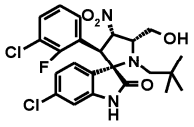
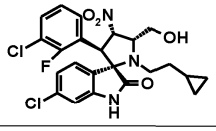
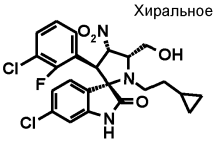
Экспериментальная процедура синтеза A-5a.

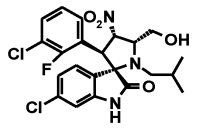
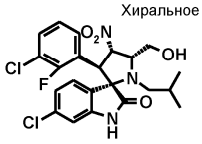
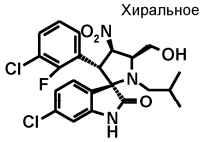
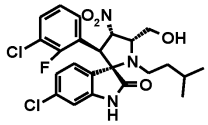
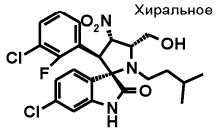
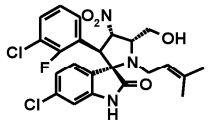
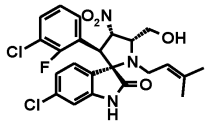


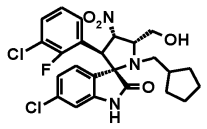
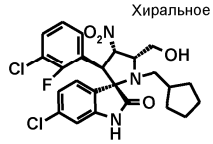
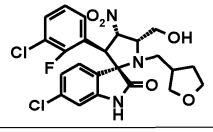
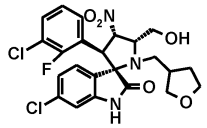
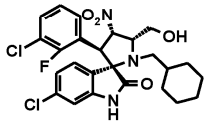
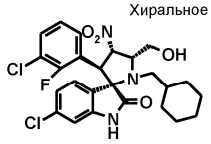
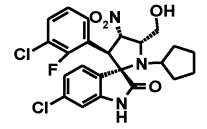
К раствору промежуточного соединения A-4a (1,27 г, 2,97 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляют циклопропанкарбальдегид (0,43 г, 5,94 ммоль) и AcOH (0,34 мл, 5,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Медленно добавляют триацетоксиборогидрид натрия (1,89 г, 8,90 ммоль) и смесь перемешивают в течение суток. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют DCM. Растворители удаляют под сниженным давлением и остаток растворяют в диэтиловом эфире и промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт A-5a очищают путем хроматографии в случае необходимости.

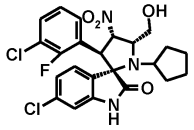
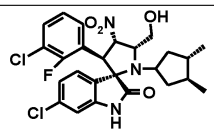
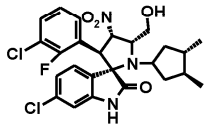
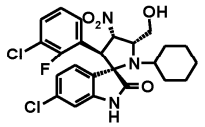
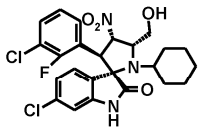
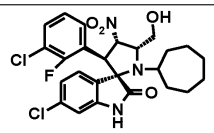
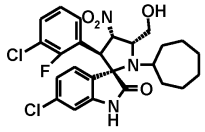
Следующие промежуточные соединения A-5 (табл. 6) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-4.

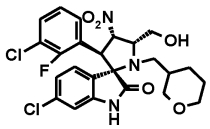
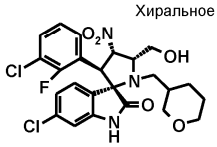
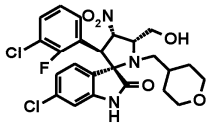
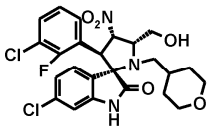
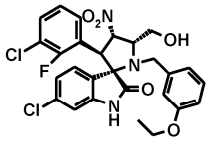
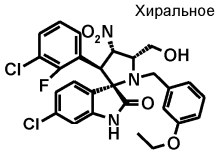
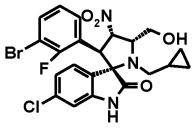
Таблица 6

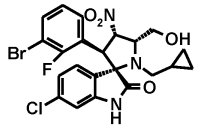
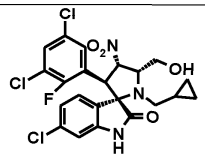
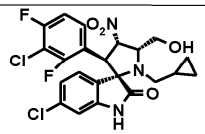
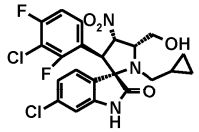
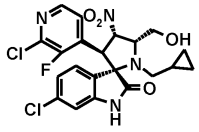
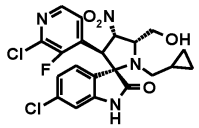
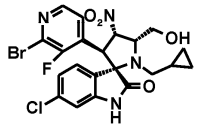
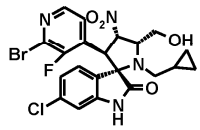
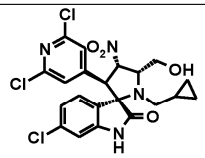
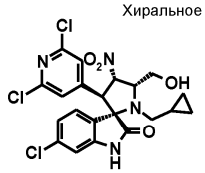
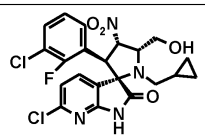
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-5a		1,36	480	A
A-5b	Хиральное 	1,36	480	A
A-5c	Хиральное 	1,36	480	A
A-5d	Хиральное 	0,73	494	G
A-5e	Хиральное 	0,76	494	G
A-5f	Хиральное 	0,78	494	G
A-5g	Хиральное 	0,75	494	G
A-5h		0,83	496	E
A-5i	Хиральное 	0,83	496	E
A-5j		0,81	494	E
A-5k	Хиральное 	0,81	494	E

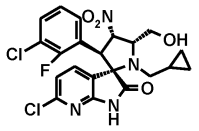
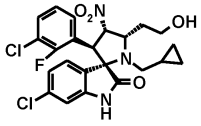
A-5l		0,82	482	E
A-5m	Хиральное 	0,82	482	E
A-5n	Хиральное 	0,82	482	E
A-5o		0,85	496	B
A-5p	Хиральное 	0,85	496	B
A-5q		1,39	494	A
A-5r		1,39	494	A

A-5s		0,86	508	E
A-5t	Хиральное 	0,86	508	E
A-5u		0,69	510	E
A-5v	Хиральное 	0,69	510	E
A-5w		0,90	522	E
A-5x	Хиральное 	0,90	522	E
A-5y		1,39	494	A

A-5z	Хиральное 	1,39	494	A
A-5aa		0,87	522	E
A-5ab	Хиральное 	0,87	522	E
A-5ac		0,83	508	E
A-5ad	Хиральное 	0,83	508	E
A-5ae		1,47	522	A
A-5af	Хиральное 	1,47	522	A

A-5ag		0,73	524	E
A-5ah	Хиральное 	0,73	524	E
A-5ai		0,71	524	E
A-5aj	Хиральное 	0,71	524	E
A-5ak		1,47	560	A
A-5al	Хиральное 	1,47	560	A
A-5am		2,58	526	L

A-5an	Хиральное 	2,58	526	L
A-5ao		2,70	514/516	L
A-5ap	Хиральное	2,70	514/516	L
A-5aq		0,79	498	E
A-5ar	Хиральное 	0,79	498	E
A-5as		0,71	481	E
A-5at	Хиральное 	0,71	481	E
A-5au		0,71	525/527	E
A-5av	Хиральное 	0,71	525/527	E
A-5aw		0,75	497/498	E
A-5ax	Хиральное 	0,75	497/498	E
A-5ay		0,72	481	E

A-5az	Хиральное 	0,72	481	E
A-5ba	Хиральное 	0,79	494	E

Синтез промежуточного соединения A-6 (способ C).

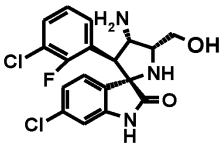
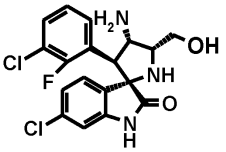
Экспериментальная процедура синтеза A-6a.

A-4a **A-6a**

Промежуточное соединение A-4a (0,2 г, 0,47 ммоль) растворяют в MeOH (4 мл) и DCM (1 мл) и обрабатывают каталитическим количеством никеля Ренея. Реакционный сосуд подвергают давлению водорода (6 бар) и реакционную смесь перемешивают до 16 ч. Твердые вещества удаляют путем фильтрации и растворитель фильтрата удаляют под сниженным давлением. Остаток повторно растворяют в EtOAc и воде и обрабатывают разбавленным водным раствором HCl. Водный слой экстрагируют EtOAc, комбинированные органические слои высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают для получения на выходе соединения A-6a, которое очищают путем хроматографии в случае необходимости.

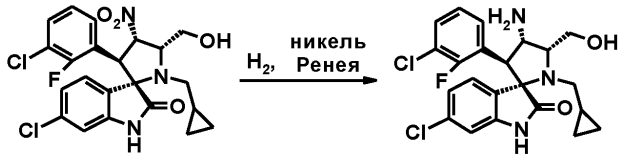
Следующие промежуточные соединения A-6 (табл. 7) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-4.

Таблица 7

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-6a		0,50	396	E
A-6b	Хиральное 	0,50	396	E

Синтез промежуточного соединения A-6 (способ D).

Экспериментальная процедура синтеза A-6c.

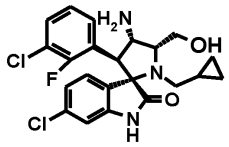
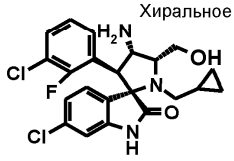
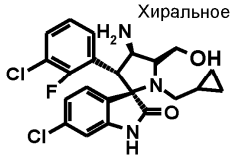
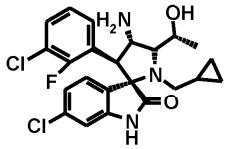
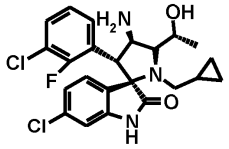
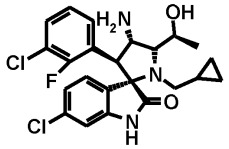


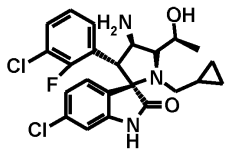
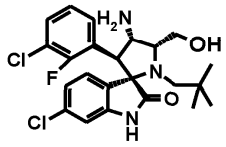
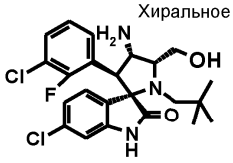
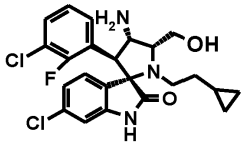
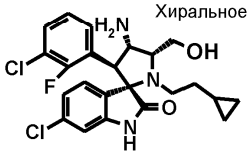
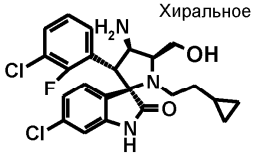
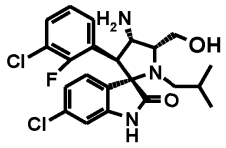
A-5a **A-6c**

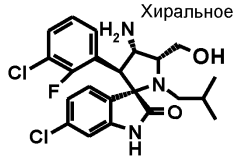
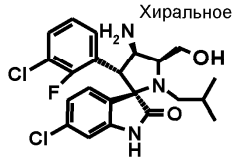
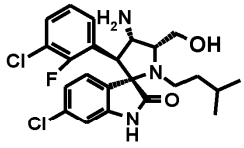
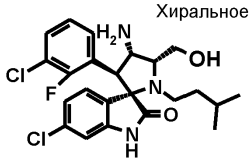
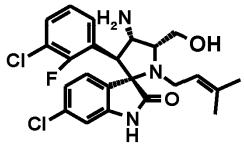
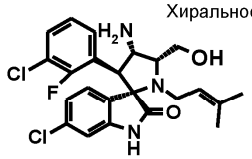
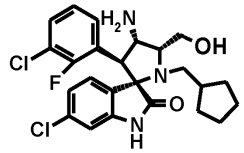
Промежуточное соединение A-5a (1,4 г, 2,91 ммоль) растворяют в MeOH (25 мл) и DCM (16 мл) и обрабатывают каталитическим количеством никеля Ренея. Реакционный сосуд подвергают давлению водорода (6 бар) и реакционную смесь перемешивают до 16 ч. Твердые вещества удаляют путем фильтрации и растворитель фильтрата удаляют под сниженным давлением. Остаток повторно растворяют в EtOAc и воде и обрабатывают разбавленным водным раствором HCl. Водный слой экстрагируют EtOAc, комбинированные органические слои высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают для получения на выходе соединения A-6c, которое очищают путем хроматографии в случае необходимости.

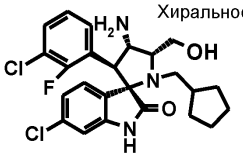
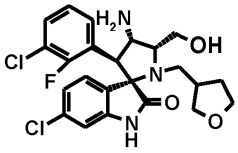
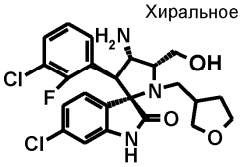
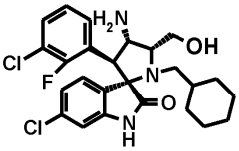
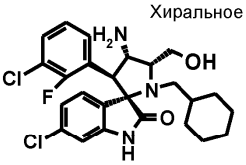
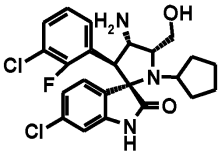
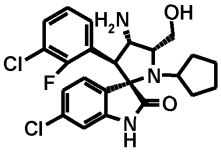
Следующие промежуточные соединения A-6 (табл. 8) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-5.

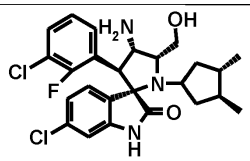
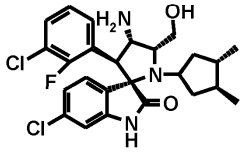
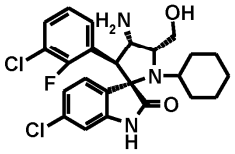
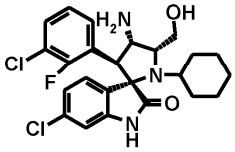
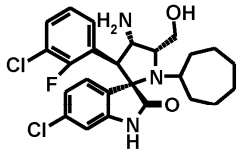
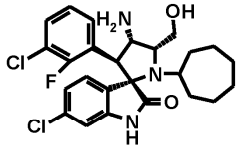
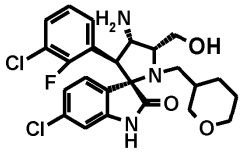
Таблица 8

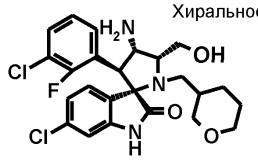
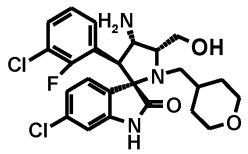
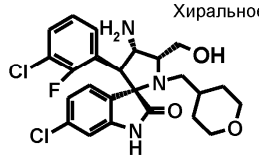
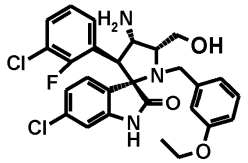
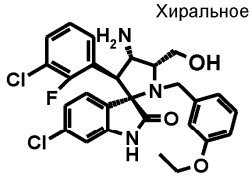
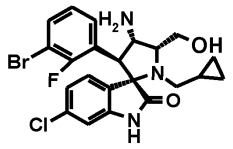
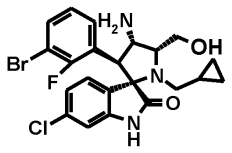
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-6c		1,22	480	A
A-6d	Хиральное 	1,22	480	A
A-6e	Хиральное 	1,22	480	A
A-6f	Хиральное 	0,53	464	G
A-6g	Хиральное 	0,50	464	G
A-6h	Хиральное 	0,53	464	G

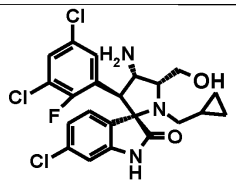
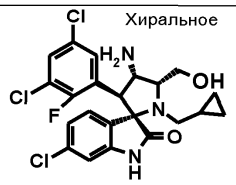
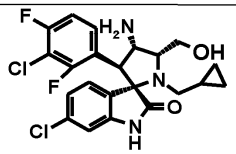
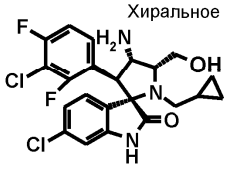
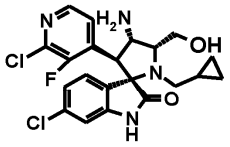
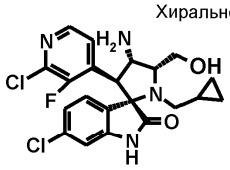
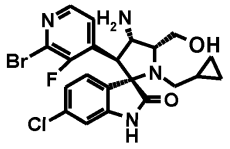
A-6i	Хиральное 	0,49	464	G
A-6j		0,61	466	E
A-6k	Хиральное 	0,61	466	E
A-6l		0,71	464	E
A-6m	Хиральное 	0,71	464	E
A-6n	Хиральное 	0,71	464	E
A-6o		0,72	452	E

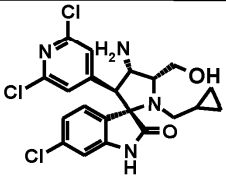
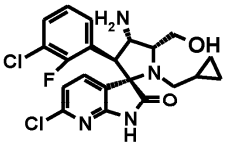
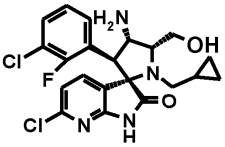
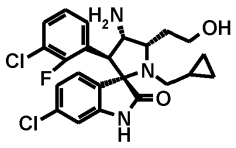
A-6p	Хиральное 	0,72	452	E
A-6q	Хиральное 	0,72	452	E
A-6r		0,76	466	B
A-6s	Хиральное 	0,76	466	B
A-6t		1,25	464	A
A-6u	Хиральное 	1,25	464	A
A-6v		0,77	478	E

A-6w	Хиральное 	0,77	478	E
A-6x		0,56	480	E
A-6y	Хиральное 	0,56	480	E
A-6z		0,82	492	E
A-6aa	Хиральное 	0,82	492	E
A-6ab		1,24	464	A
A-6ac	Хиральное 	1,24	464	A

A-6ad		0,78	492	E
A-6ae	Хиральное 	0,78	492	E
A-6af		0,74	479	E
A-6ag	Хиральное 	0,74	479	E
A-6ah		0,78	492	E
A-6ai	Хиральное 	0,78	492	E
A-6aj		0,63	494	E

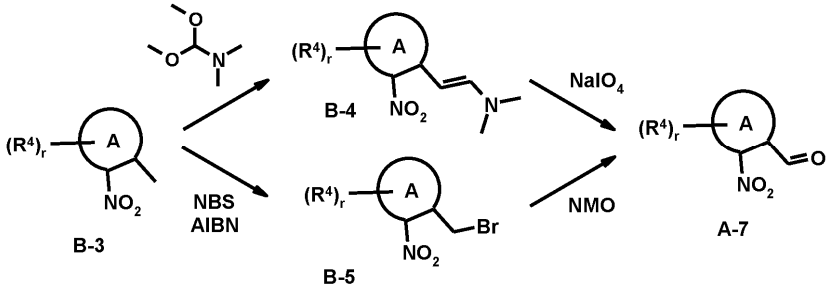
A-6ak	Хиральное 	0,63	494	E
A-6al		0,60	494	E
A-6am	Хиральное 	0,60	494	E
A-6an		1,33	530	A
A-6ao	Хиральное 	1,33	530	A
A-6ap		1,96	469	L
A-6aq	Хиральное 	1,96	469	L

A-6ar		0,72	484/486	E
A-6as	Хиральное 	0,72	484/486	E
A-6at		0,51	468	F
A-6au	Хиральное 	0,51	468	F
A-6av		0,58	451	E
A-6aw	Хиральное 	0,58	451	E
A-6ax		0,45	495/497	F

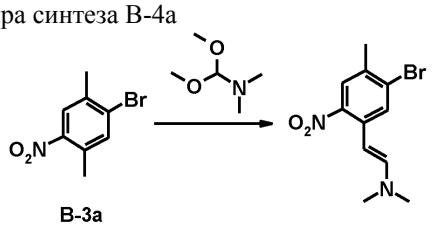
A-6ay	Хиральное	0,45	495/497	F
A-6az		0,64	467/469	E
A-6ba	Хиральное	0,64	467/469	E
A-6bb		0,60	451	E
A-6bc	Хиральное 	0,60	451	E
A-6bd	Хиральное 	1,22	464	A

Синтез промежуточного соединения A-7.

(Гетеро)ароматические нитроальдегиды A-7, которые не выпускаются серийно, могут быть получены из метиловых предшественников B-3 либо путем образования энамина с использованием DMF-диметилацеталя (→ B-4) и расщепления с использованием $NaIO_4$, либо путем бромирования с использованием NBS/AIBN (→ B-5) и окисления с использованием NMO. Первоначально полученные промежуточные соединения A-7 могут быть модифицированы для получения других промежуточных соединений A-7 (например, путем карбоксилирования).



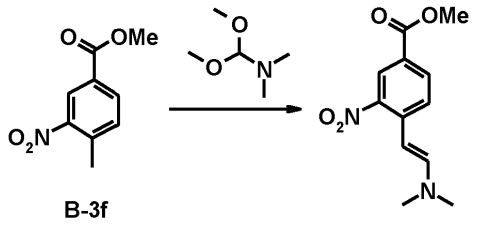
Экспериментальная процедура синтеза B-4a



Раствор 1-бромо-2,5-диметил-4-нитробензола B-3a (200,0 мг, 0,869 ммоль) и N,N-диметилформамиддиметилацеталя (124,3 мг, 1,043 ммоль) в DMF (1,0 мл) нагревают до 90°C под микро-

волновым облучением в течение 30 мин. Добавляют дополнительный N,N-диметилформамиддиметилацеталь (207,1 мг, 1,738 ммоль) и полученный в результате раствор нагревают до 90°C под микроволновым облучением в течение 30 мин. Снова добавляют N,N-диметилформамиддиметилацеталь (207,1 мг, 1,738 ммоль) и нагревают до 90°C под микроволновым облучением в течение 30 мин. Затем растворитель удаляют под сниженным давлением для обеспечения необработанного промежуточного соединения B-4a, которое используют без дальнейшей очистки на следующем этапе.

Экспериментальная процедура синтеза B-4c

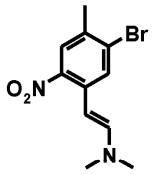
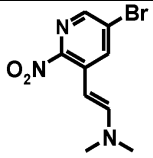
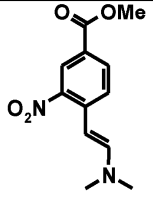


B-3f B-4c

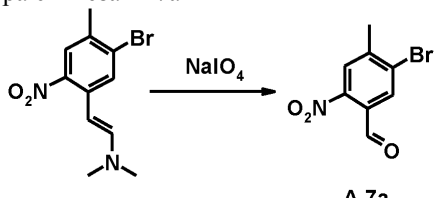
К раствору метилового сложного эфира 4-метил-3-нитробензойной кислоты B-3f (10 г, 50,7 ммоль) в DMF добавляют диметоксиметил-диметил-амин (8,2 мл, 119,2 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и медленно добавляют воду (200 мл). Образовавшийся в результате осадок фильтруют, промывают содой и высушивают под сниженным давлением для получения промежуточного соединения B-4c.

Следующие промежуточные соединения B-4 (табл. 9) могут быть получены аналогичным способом из разных соединений B-3.

Таблица 9

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
B-4a		0,86	285	E
B-4b		0,67	272	E
B-4c		n.a.	n.a.	n.a.

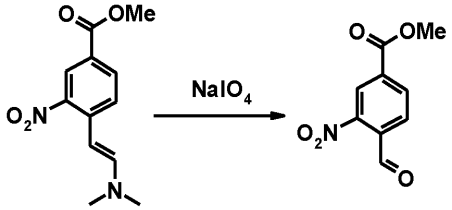
Экспериментальная процедура синтеза A-7a



B-4a A-7a

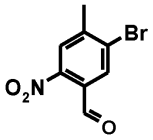
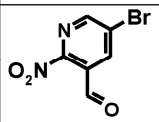
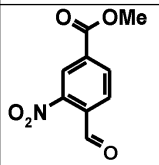
Раствор неочищенного промежуточного соединения B-4a (232,0 мг, 0,813 ммоль) в THF (2 мл) и воде (2 мл) обрабатывают метаперйодатом натрия (469,9 мг, 2,197 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют EtOAc. Растворитель удаляют под сниженным давлением для получения необработанного промежуточного соединения A-7a, которое используют без дальнейшей очистки.

Экспериментальная процедура синтеза A-7f

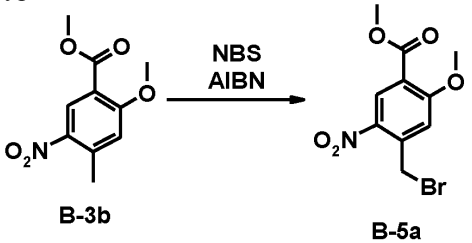


К раствору промежуточного соединения B-4c (10 г, 40,0 ммоль) в смеси THF и воды добавляют $NaIO_4$ (25,6 г, 119,9 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Образовавшийся в результате осадок фильтруют и промывают EtOAc. Жидкости комбинируют и добавляют воду и EtOAc. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc. Комбинированный органический слой промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ и высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт A-7f очищают путем хроматографии или рекристаллизации в случае необходимости. Следующие промежуточные соединения A-7 (табл. 10) могут быть получены аналогичным способом из разных соединений B-4.

Таблица 10

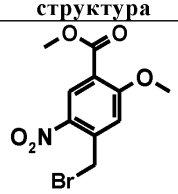
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-7a		0,64	n.a.	E
A-7b		0,54	n.a.	A
A-7f		n.a.	n.a.	n.a.

Экспериментальная процедура синтеза B-5a

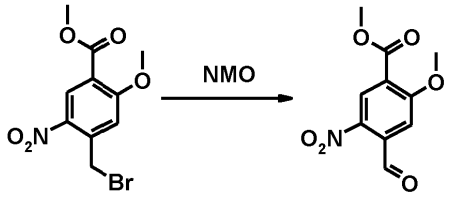


К раствору метил-2-метокси-4-метил-5-нитробензоата B-3b (250 мг, 1,088 ммоль) в тетрахлорид углерода (10 мл) добавляют N-бромосукцинимид (251,0 мг, 1,410 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (2,0 мг, 0,012 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают до дефлегмации в течение 3 дней, а затем охлаждают до комнатной температуры. Реакцию гасят водой и водный слой экстрагируют DCM. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт B-5a очищают путем хроматографии в случае необходимости.

Таблица 11

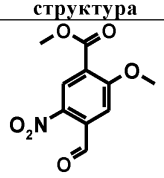
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
B-5a		0,61	304	E

Экспериментальная процедура синтеза A-7c

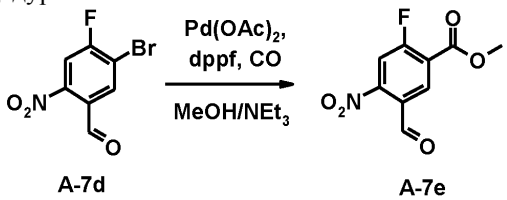


К раствору промежуточного соединения B-5a (50,0 мг, 0,164 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляют 4 Å молекулярные сита и N-метилморфолин-N-оксид (40,0 мг, 0,341 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют воду, молекулярные сита удаляют путем фильтрации и фильтрат экстрагируют DCM. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт A-7c очищают путем хроматографии в случае необходимости.

Таблица 12

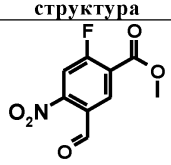
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-7c		0,89	240	A

Экспериментальная процедура синтеза A-7e



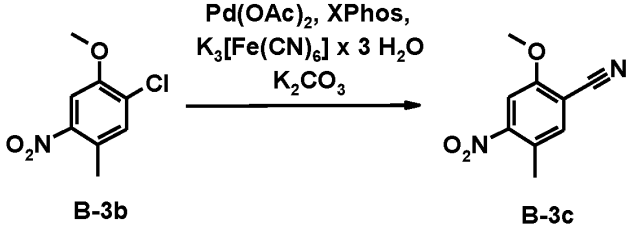
Раствор 5-бромо-4-фторо-2-нитробензальдегида A-7d (15,0 мг, 0,605 ммоль) в MeOH (40 мл) обрабатывают 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроценом (36 мг, 0,065 ммоль), диацетатом палладия (14,0 мг, 0,062 ммоль) и триэтиламином (210 мкл, 1,496 ммоль). Реакционный сосуд подвергают давлению монооксида углерода (7 бар), реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают до 16 ч. Полученный в результате раствор фильтруют над Isolute® и растворитель фильтрата удаляют под сниженным давлением для обеспечения необработанного промежуточного соединения A-7e, которое используют без дальнейшей очистки на следующем этапе.

Таблица 13

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-7e		0,81	n.a.	A

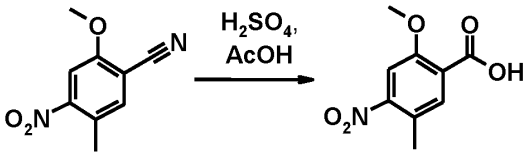
Синтез промежуточных соединений с B-3c по B-3e.

Экспериментальная процедура синтеза промежуточного соединения B-3c



К раствору 1-хлоро-2-метокси-5-метил-4-нитробензола (1,000 г, 4,960 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) добавляют диацетат палладия (111 мг, 0,496 ммоль), ферроцианид тригидрат калия (524 мг, 1,240 ммоль), XPhos (473 мг, 0,992 ммоль) и карбонат калия (171 мг, 1,240 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают до 140°C под микроволновым облучением в течение 30 мин. Добавляют воду и смесь экстрагируют EtOAc. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт B-3c очищают путем хроматографии в случае необходимости.

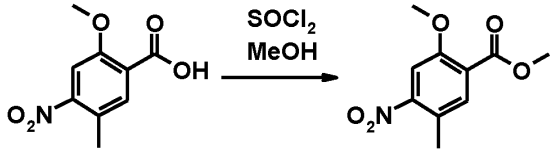
Экспериментальная процедура синтеза промежуточного соединения B-3d



B-3c B-3d

Раствор B-3c (316,0 мг, 1,644 ммоль) в AcOH (6 мл), серной кислоты (6 мл) и воды (6 мл) нагревают до 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт B-3d очищают путем хроматографии в случае необходимости.

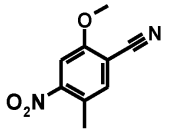
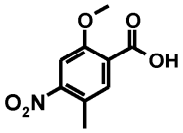
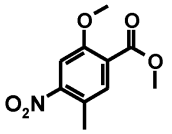
Экспериментальная процедура синтеза промежуточного соединения B-3e



B-3d B-3e

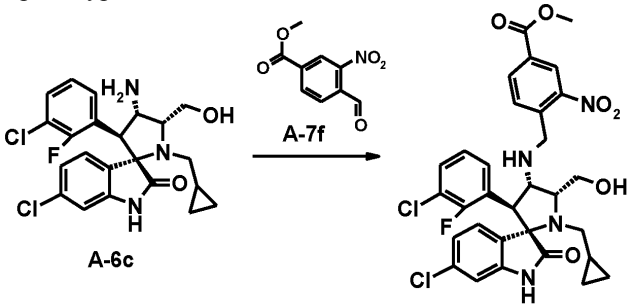
К раствору неочищенного промежуточного соединения B-3d (103,0 мг, 0,488 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют тионилхлорид (360 мкл, 4,963 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и перемешивают до 16 ч при этой температуре. Добавляют воду и раствор экстрагируют DCM. Комбинированные органические слои высушивают над сульфатом натрия и растворитель удаляют под сниженным давлением. Комбинированный органический слой высушивают ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют in vacuo и необработанный продукт B-3e очищают путем хроматографии в случае необходимости.

Таблица 14

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
B-3c		1,04	n.a.	A
B-3d		0,17	210	A
B-3e		0,59	226	E

Синтез промежуточного соединения A-8 (способ E).

Экспериментальная процедура синтеза A-8a



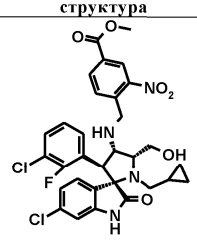
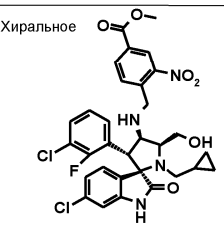
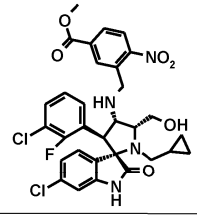
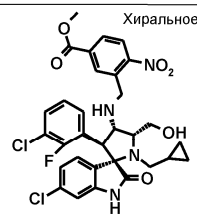
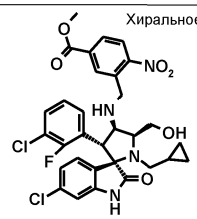
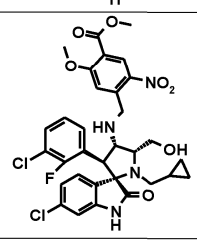
A-6c A-8a

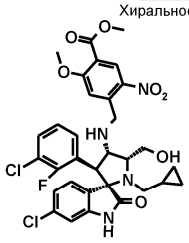
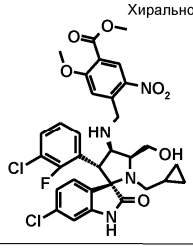
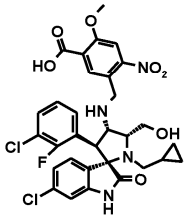
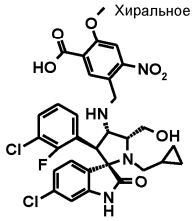
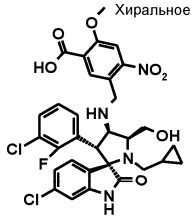
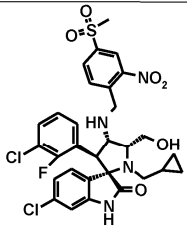
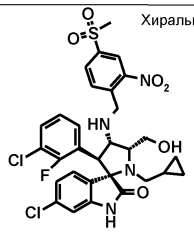
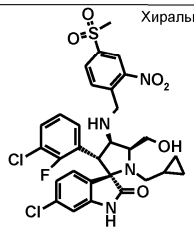
Промежуточное соединение A-6c (2,18 г, 4,85 ммоль) растворяют в DMF (3 мл) и обрабатывают метиловым сложным эфиром 4-формил-3-нитробензойной кислоты A-7f (0,97 г, 4,65 ммоль) и AcOH (0,24 мл, 4,27 ммоль). Через 1 ч полученную в результате смесь охлаждают до 0°C и медленно добавляют триацетоксиборогидрид натрия (2,6 г, 11,6 ммоль). Охлаждающую ванну удаляют и смесь перемешивают до 16 ч. Водный слой экстрагируют DCM и органические слои комбинируют. Растворители удаляют под сниженным давлением и остаток растворяют в диэтиловом эфире и промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой высушивают сульфатом натрия и растворитель выпаривают для получения неочищенного соединения A-8a, которое очищают путем хроматографии в случае необ-

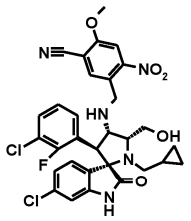
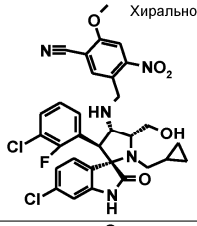
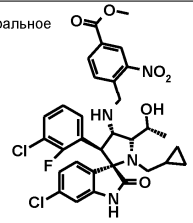
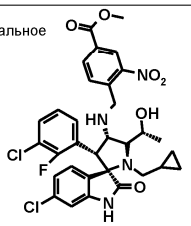
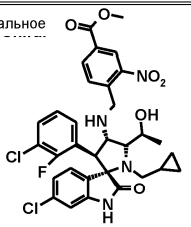
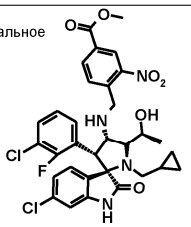
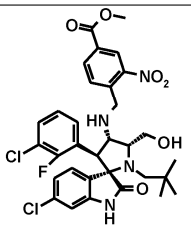
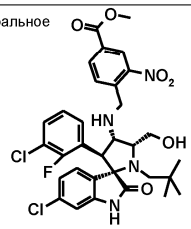
ходимости.

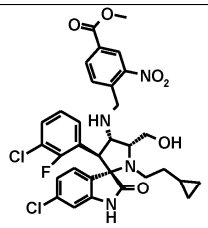
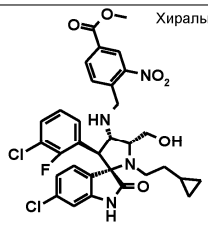
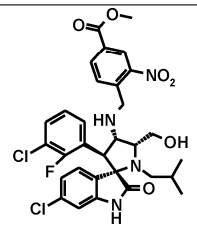
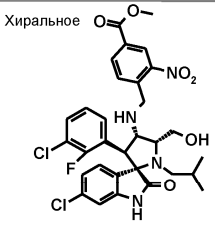
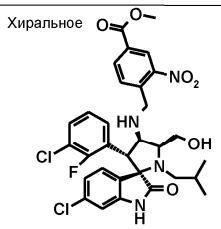
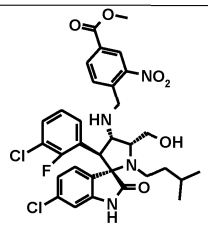
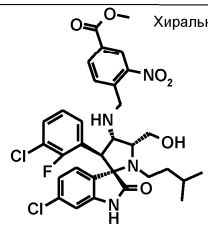
Следующие промежуточные соединения A-8 (табл. 15) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-6 и A-7.

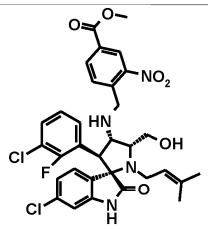
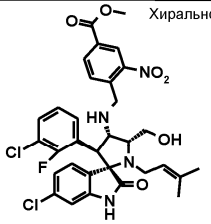
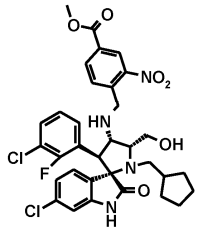
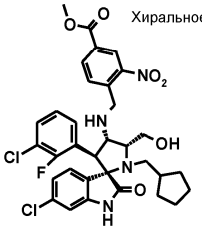
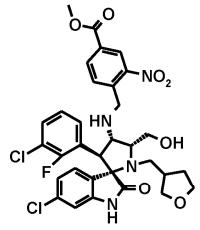
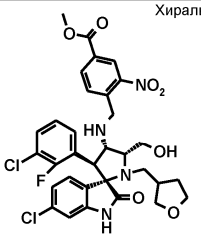
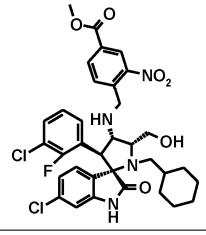
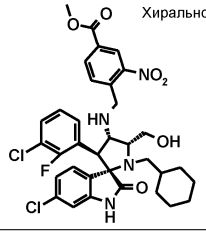
Таблица 15

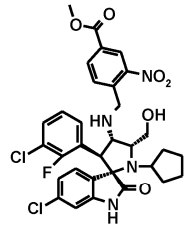
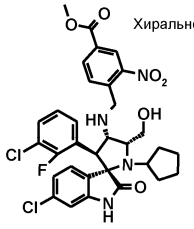
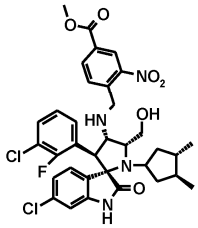
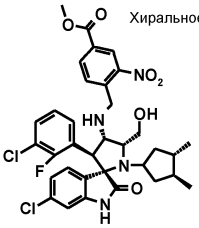
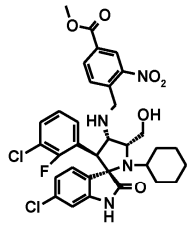
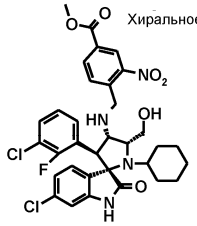
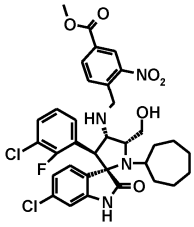
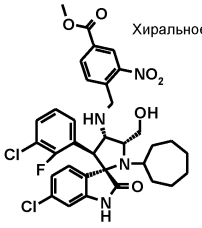
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-8a		1,46	643	A
A-8b		1,46	643	A
A-8c		1,46	643	A
A-8d		0,84	643	E
A-8e		0,84	643	E
A-8f		0,84	643	E
A-8g		0,83	673	E

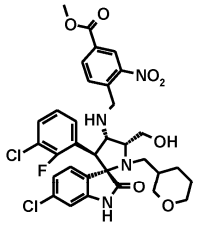
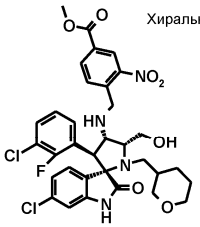
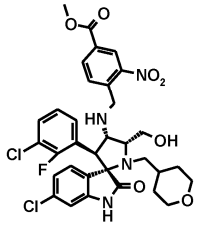
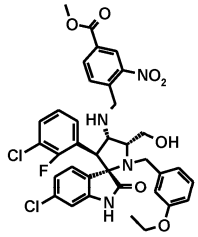
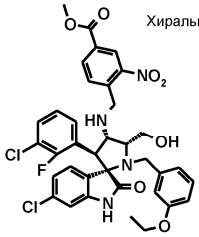
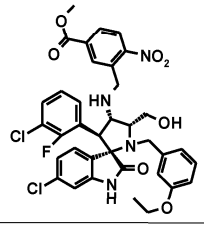
A-8h	Хиральное 	0,83	673	E
A-8i	Хиральное 	0,83	673	E
A-8j		0,85	673	E
A-8k	Хиральное 	0,85	673	E
A-8l	Хиральное 	0,85	673	E
A-8m		0,79	663	E
A-8n	Хиральное 	0,79	663	E
A-8o	Хиральное 	0,79	663	E

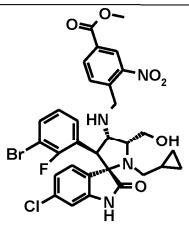
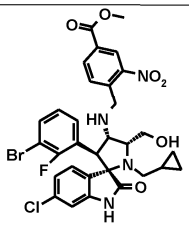
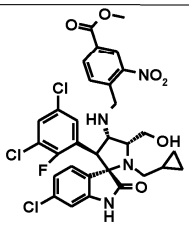
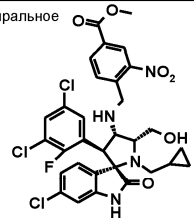
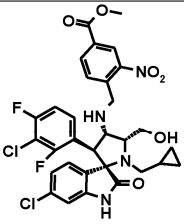
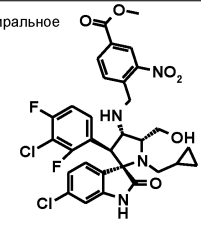
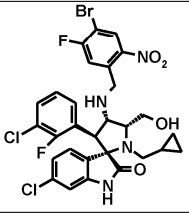
A-8p		0,82	640	E
A-8q	Хиральное 	0,82	640	E
A-8r	Хиральное 	0,85	657	G
A-8s	Хиральное 	0,87	657	G
A-8t	Хиральное 	0,85	657	G
A-8u	Хиральное 	0,86	657	G
A-8v		0,88	659	E
A-8w	Хиральное 	0,88	659	E

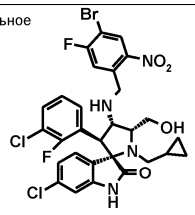
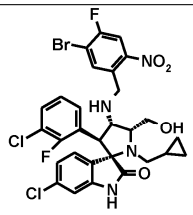
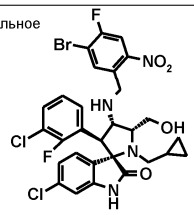
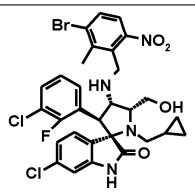
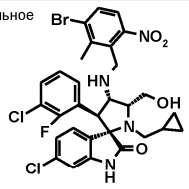
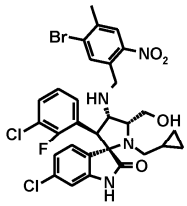
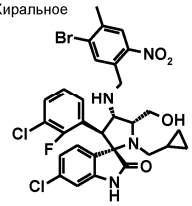
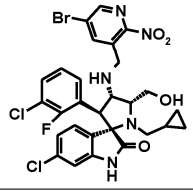
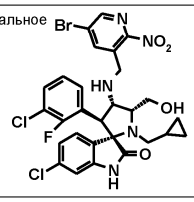
A-8x		0,89	657	E
A-8y	Хиральное 	0,89	657	E
A-8z	Хиральное	0,89	657	E
A-8aa		0,89	645	E
A-8ab	Хиральное 	0,89	645	E
A-8ac	Хиральное 	0,89	645	E
A-8ad		1,14	609	A
A-8ae	Хиральное 	1,14	609	A

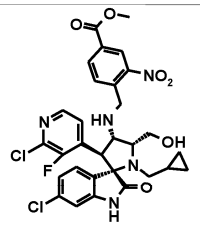
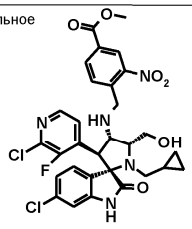
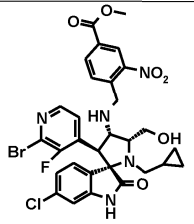
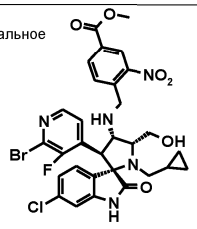
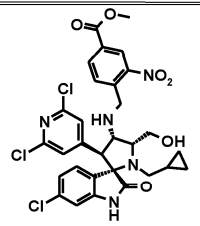
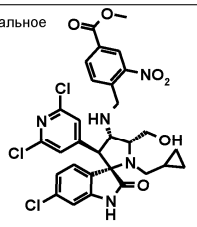
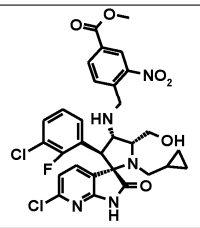
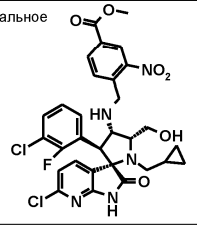
A-8af		1,53	657	A
A-8ag	Хиральное 	1,53	657	A
A-8ah		0,94	671	E
A-8ai	Хиральное 	0,94	671	E
A-8aj		0,79	673	E
A-8ak	Хиральное 	0,79	673	E
A-8al		1,00	658	E
A-8am	Хиральное 	1,00	658	E

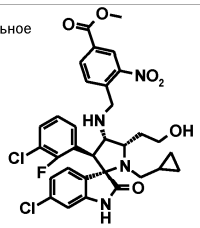
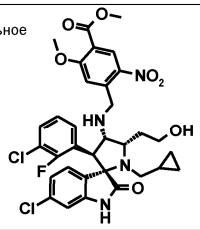
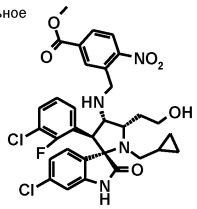
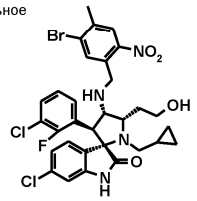
A-8an		1,51	657	A
A-8ao	Хиральное 	1,51	657	A
A-8ap		0,94	685	E
A-8aq	Хиральное 	0,94	685	E
A-8ar		0,92	671	E
A-8as	Хиральное 	0,92	671	E
A-8at		0,87	683	F
A-8au	Хиральное 	0,87	683	F

A-8av		0,84	687	E
A-8aw	Хиральное 	0,84	687	E
A-8ax		0,80	687	E
A-8ay	Хиральное	0,80	687	E
A-8az		1,54	723	A
A-8ba	Хиральное 	1,54	723	A
A-8bb	Хиральное	1,54	723	A
A-8bc		1,54	723	A

A-8bd	Хиральное	1,54	723	A
A-8be		1,48	687	A
A-8bf		1,48	687	A
A-8bg		1,52	677	A
A-8bh	Хиральное 	1,52	677	A
A-8bi		0,85	661	E
A-8bj	Хиральное 	0,85	661	E
A-8bk		0,93	683	E

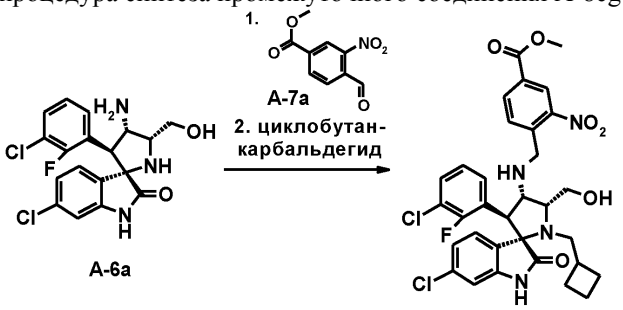
A-8bl	Хиральное 	0,93	683	E
A-8bm		0,93	683	E
A-8bn	Хиральное 	0,93	683	E
A-8bo		1,27	642	K
A-8bp	Хиральное 	1,27	642	K
A-8bq		1,73	643	A
A-8br	Хиральное 	1,73	643	A
A-8bs		0,94	630	E
A-8bt	Хиральное 	0,94	630	E

A-8bu		0,79	644	E
A-8bv	Хиральное 	0,79	644	E
A-8bw		0,75	688	F
A-8bx	Хиральное 	0,75	688	F
A-8by		0,81	660/662	F
A-8bz	Хиральное 	0,81	660/662	F
A-8ca		0,80	644	E
A-8cb	Хиральное 	0,80	644	E

A-8cc	Хиральное 	0,85	657	E
A-8cd	Хиральное 	1,44	687	A
A-8ce	Хиральное 	0,84	657	E
A-8cf	Хиральное 	0,92	693	E

Синтез промежуточного соединения A-7 (способ F).

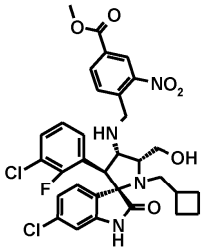
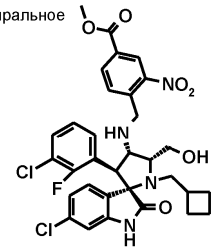
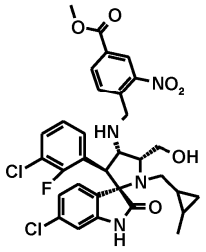
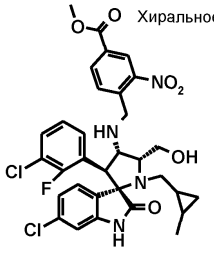
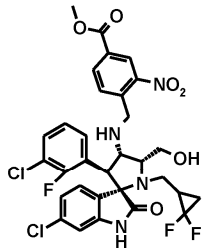
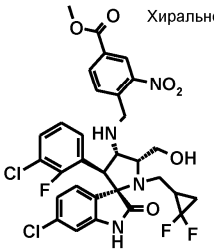
Экспериментальная процедура синтеза промежуточного соединения A-8cg



Промежуточное соединение A-6a (200 мг, 0,505 ммоль) растворяют в DMF (4 мл) и обрабатывают метиловым сложным эфиром 4-формил-3-нитробензойной кислоты A-7a (108 мг, 0,501 ммоль) и AcOH (60 мкл, 1,05 ммоль). Через 1 ч медленно добавляют триацетоксиборогидрид натрия (250 мг, 1,15 ммоль) и смесь перемешивают в течение суток. Добавляют (44,7 мг, 0,505 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Медленно добавляют триацетоксиборогидрид натрия (250 мг, 1,15 ммоль) и смесь перемешивают в течение суток. Добавляют воду и смесь экстрагируют DCM и комбинированный органический слой высушивают сульфатом натрия. Растворители удаляют под сниженным давлением для получения неочищенного промежуточного соединения A-8cg, которое очищают путем хроматографии в случае необходимости.

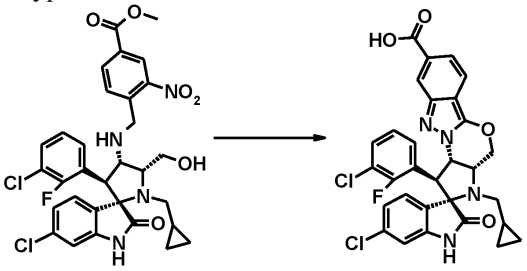
Следующие соединения A-8 (табл. 16) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-6, A-7 и различных альдегидов.

Таблица 16

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
A-8cg		0,91	657	E
A-8ch	Хиральное 	0,91	657	E
A-8ci		0,91	657	E
A-8cj	Хиральное 	0,91	657	E
A-8ck		0,85	679	E
A-8cl	Хиральное 	0,85	679	E

Синтез соединений (I) (способ G).

Экспериментальная процедура синтеза соединения I-1

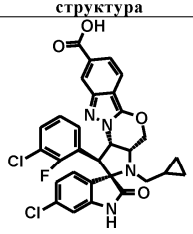
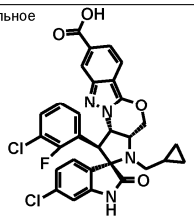
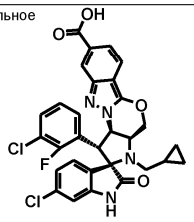


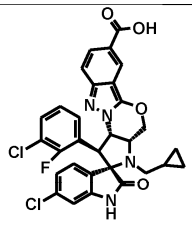
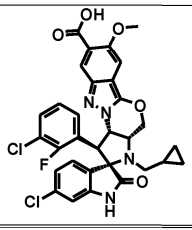
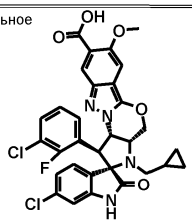
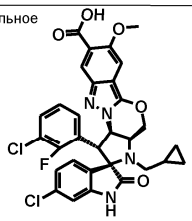
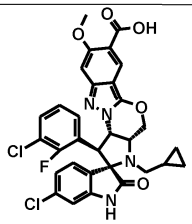
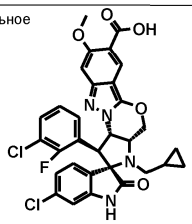
A-8a I-1

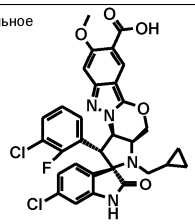
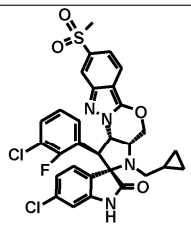
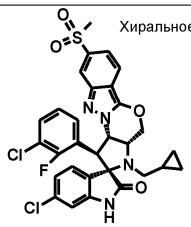
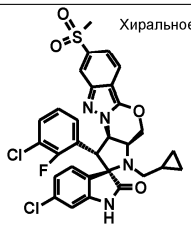
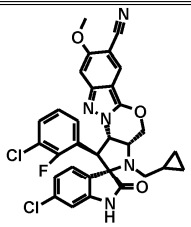
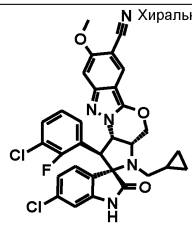
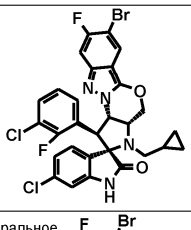
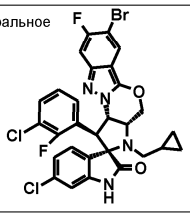
Промежуточное соединение A-8a (2,88 г, 4,48 ммоль) растворяют в iPrOH (25 мл) и воде (4 мл) и медленно добавляют гидроксид кальция (2,35 г, 41,9 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют EtOAc и обрабатывают разбавленным водным раствором лимонной кислоты. После экстрагирования водного слоя с использованием EtOAc органические слои комбинируют и высушивают сульфатом натрия. Растворители удаляют под сниженным давлением для получения неочищенного соединения I-1, которое очищают путем хроматографии.

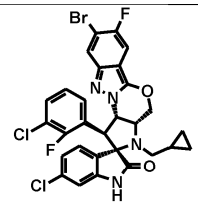
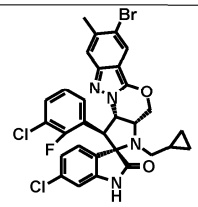
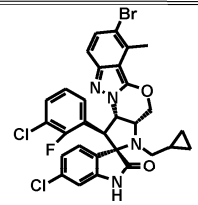
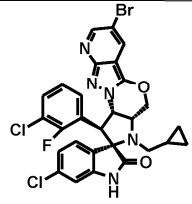
Следующие соединения (I) (табл. 17) могут быть получены аналогичным способом из разных промежуточных соединений A-8.

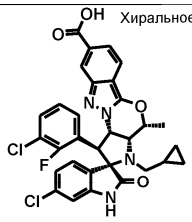
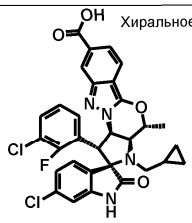
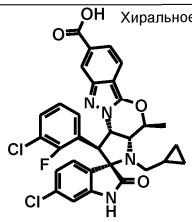
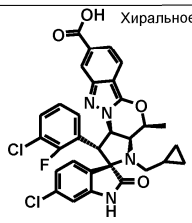
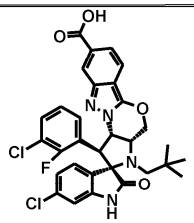
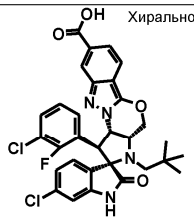
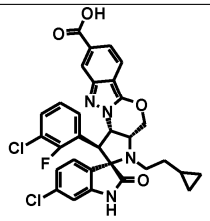
Таблица 17

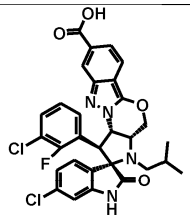
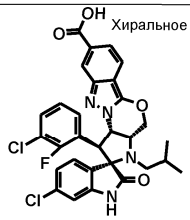
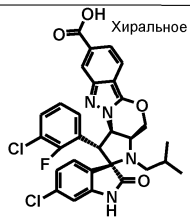
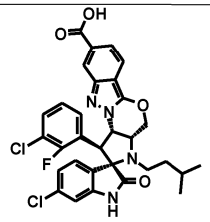
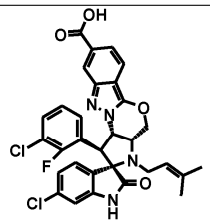
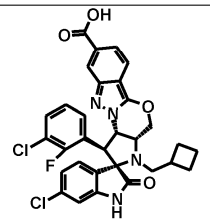
№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
I-1		1,10	593	A
I-2	Хиральное 	1,09	593	A
I-3	Хиральное 	1,10	593	A

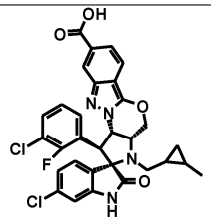
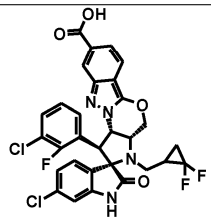
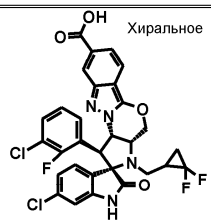
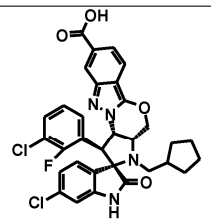
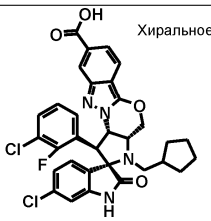
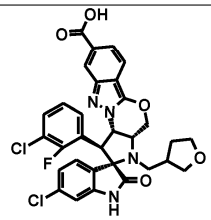
I-4		1,04	593	A
I-5	Хиральное	1,04	593	A
I-6	Хиральное	1,05	593	A
I-7		1,09	623	A
I-8	Хиральное 	1,09	623	A
I-9	Хиральное 	1,09	623	A
I-10		1,01	623	A
I-11	Хиральное 	1,06	623	A

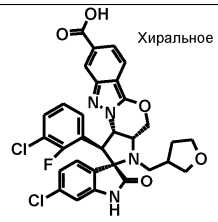
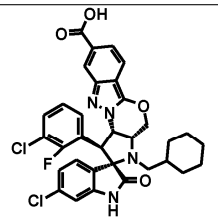
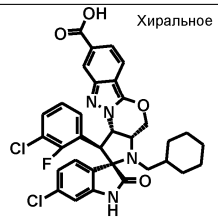
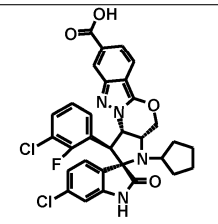
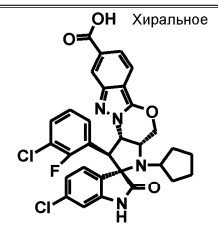
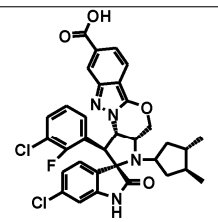
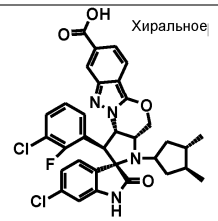
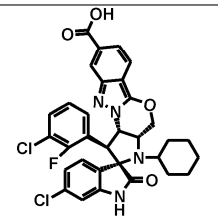
I-12	Хиральное 	1,06	623	A
I-13		1,45	627	A
I-14	Хиральное 	1,45	627	A
I-15	Хиральное 	1,45	627	A
I-16		1,54	604	A
I-17	Хиральное 	1,54	604	A
I-18		1,03	647	E
I-19	Хиральное 	1,03	647	E

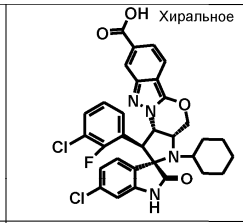
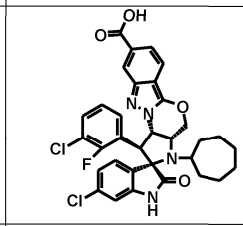
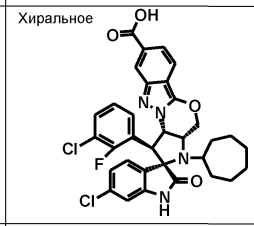
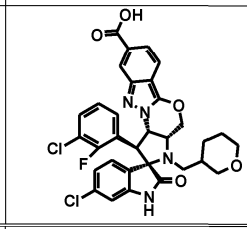
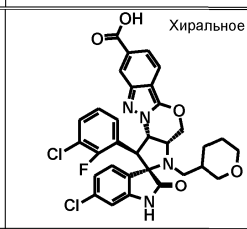
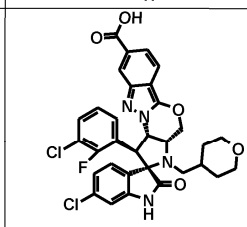
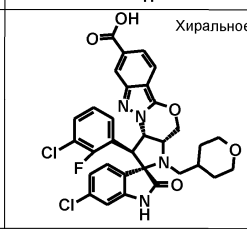
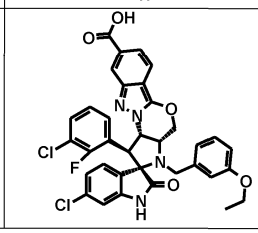
I-20		1,02	647	E
I-21	Хиральное	1,02	647	E
I-22		643	1,73	A
I-23	Хиральное	643	1,73	A
I-24		1,27	642	K
I-25	Хиральное	1,27	642	K
I-26		628	1,53	A
I-27	Хиральное	628	1,53	A

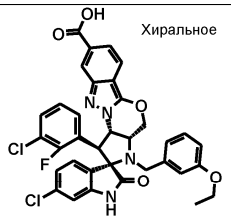
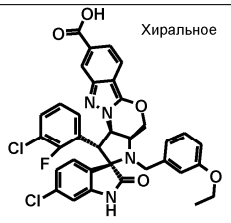
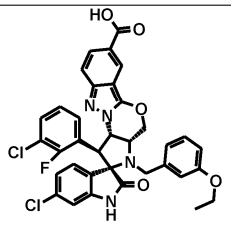
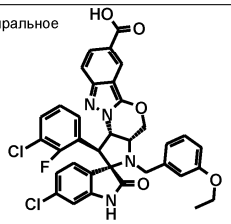
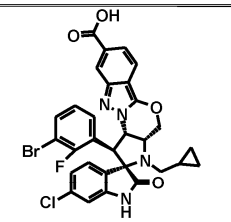
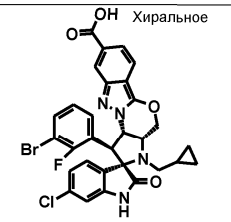
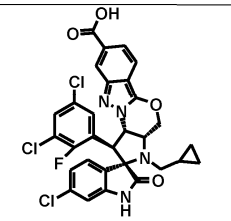
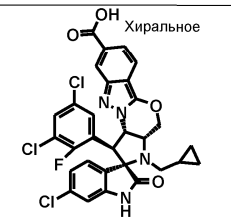
I-28	 Хиральное	1,10	607	A
I-29	 Хиральное	1,10	607	A
I-30	 Хиральное	1,09	607	A
I-31	 Хиральное	1,10	607	A
I-32		1,16	609	A
I-33	 Хиральное	1,14	609	A
I-34		1,12	607	A
I-35	Хиральное	1,12	607	A

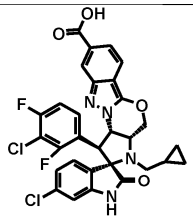
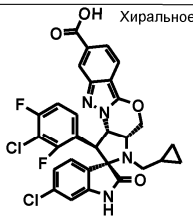
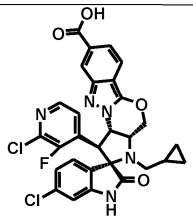
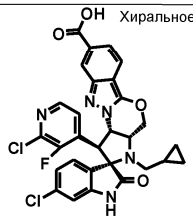
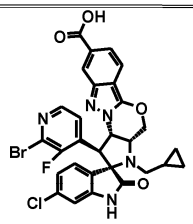
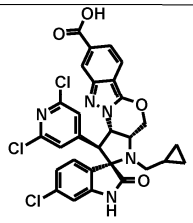
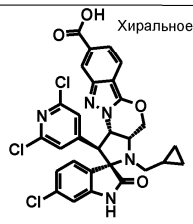
I-36		1,10	595	A
I-37	 Хиральное	1,10	595	A
I-38	 Хиральное	1,10	595	A
I-39		1,14	609	A
I-40	Хиральное	1,14	609	A
I-41		1,12	607	A
I-42	Хиральное	1,12	607	A
I-43		1,16	607	A

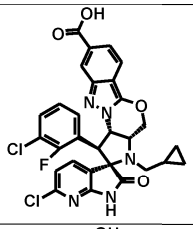
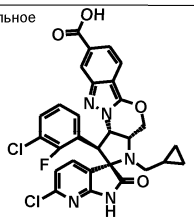
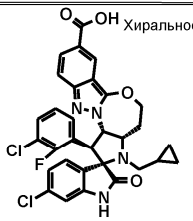
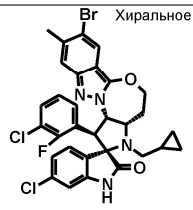
I-44	Хиральное	1,16	607	A
I-45		1,15	607	A
I-46	Хиральное	1,15	607	A
I-47		1,08	629	A
I-48	Хиральное 	1,08	629	A
I-49		1,16	621	A
I-50	Хиральное 	1,16	621	A
I-51		0,94	623	A

I-52	 Хиральное	0,94	623	A
I-53		1,20	635	A
I-54	 Хиральное	1,20	635	A
I-55		1,13	607	A
I-56	 Хиральное	1,13	607	A
I-57		1,20	635	A
I-58	 Хиральное	1,20	635	A
I-59		1,16	621	A

I-60	 Хиральное	1,16	621	A
I-61		1,18	625	A
I-62	Хиральное 	1,18	625	A
I-63		1,00	637	A
I-64	 Хиральное	1,00	637	A
I-65		0,98	637	A
I-66	 Хиральное	0,98	637	A
I-67		0,98	673	A

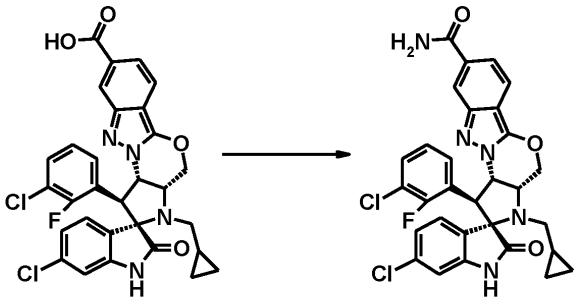
I-68	 Хиральное	1,00	673	A
I-69	 Хиральное	1,01	673	A
I-70		1,05	673	A
I-71	Хиральное 	1,05	673	A
I-72		1,09	637	A
I-73	 Хиральное	1,09	637	A
I-74		1,10	627	A
I-75	 Хиральное	1,10	627	A

I-76		1,04	611	A
I-77	Хиральное 	1,04	611	A
I-78		1,02	594	A
I-79	Хиральное 	1,02	594	A
I-80		1,04	638/640	A
I-81	Хиральное	1,04	638/640	A
I-82		1,06	610	A
I-83	Хиральное 	1,06	610	A

I-84		1,00	594	A
I-85	Хиральное 	1,00	594	A
I-86	Хиральное	1,12	607	A
I-87	Хиральное	1,10	637	A
I-88	 Хиральное	1,03	607	A
I-89	 Хиральное	1,77	655	A

Синтез других соединений (I) путем амидирования первоначально полученных соединений (I).

Экспериментальная процедура синтеза соединение I-90

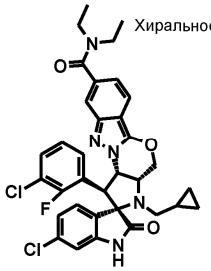
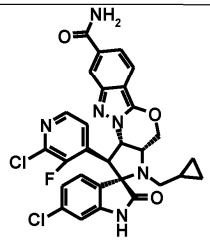
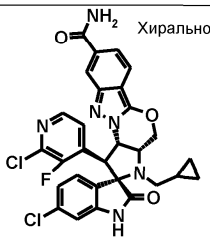


I-1 I-90

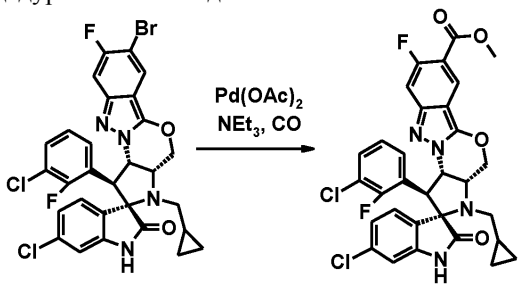
Раствор соединения I-1 (10,0 мг, 0,017 ммоль) в DMF (0,5 мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают HATU (7,0 мг, 0,019 ммоль) и DIPEA (8 мкл, 0,051 ммоль). Через 15 мин добавляют аммиак (193 мкл, 7N в MeOH, 1,35 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь фильтруют и фильтрат очищают путем хроматографии с обращением фаз для получения на выходе соединения I-90.

Следующие соединения (I) (табл. 18) могут быть получены аналогичным способом из первоначально полученных соединений (I) и различных аминов.

Таблица 18

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
I-90	Хиральное	1,28	592	A
I-91	 Хиральное	1,54	648	A
I-92		1,25	593	A
I-93	 Хиральное	1,25	593	A

Синтез других соединений (I) путем карбоксилирования первоначально полученных соединений (I). Экспериментальная процедура синтеза соединение I-94

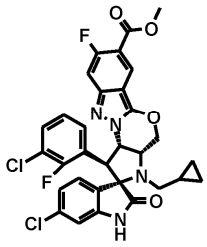
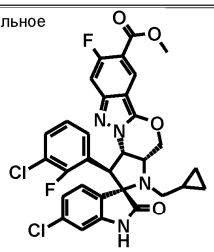
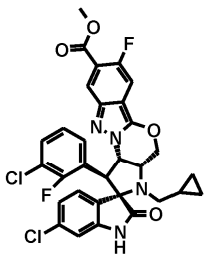
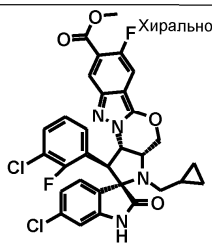
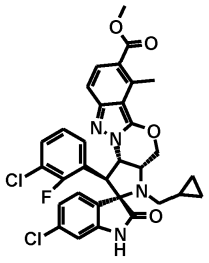


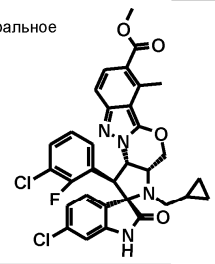
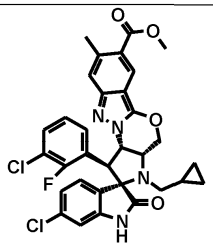
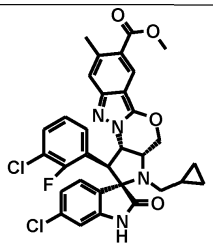
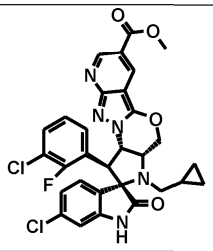
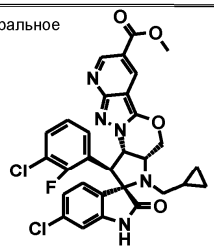
I-18 I-94

Соединение I-18 (45,0 мг, 0,070 ммоль) растворяют в MeOH (40 мл) и обрабатывают 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроценом (4,0 мг, 0,007 ммоль), диацетатом палладия (2,0 мг, 0,009 ммоль) и триэтиламином (60 мкл, 0,427 ммоль). Реакционный сосуд подвергают давлению моноксида углерода (7 бар), реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают до 16 ч. Полученный в результате раствор фильтруют над Isolute® и растворитель фильтрата удаляют под сниженным давлением для получения неочищенного соединения I-94, которое очищают путем хроматографии.

Следующие соединения (I) (табл. 19) могут быть получены аналогичным способом из разных соединений (I).

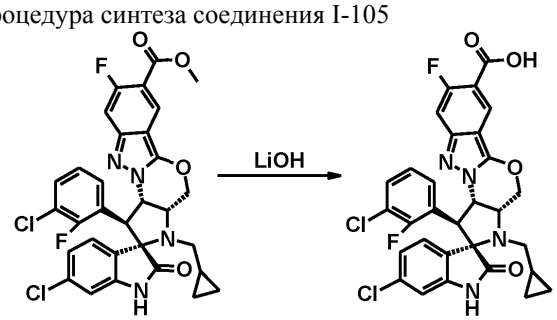
Таблица 19

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
I-94		0,92	625	E
I-95	Хиральное 	0,92	625	E
I-96		0,94	625	E
I-97	Хиральное 	0,94	625	E
I-98		0,19	621	J

I-99	Хиральное 	0,19	621	J
I-100		1,04	621	A
I-101		1,04	621	A
I-102		0,86	608	E
I-103	Хиральное 	0,86	608	E
I-104	Хиральное	1,61	635	A

Синтез других соединений (I) путем омыления первоначально полученных соединений (I).

Экспериментальная процедура синтеза соединения I-105

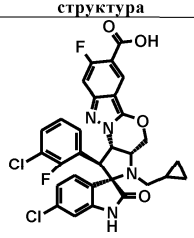
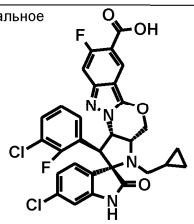
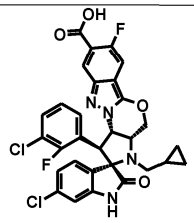
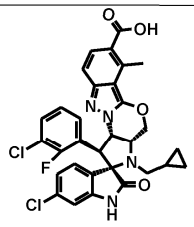
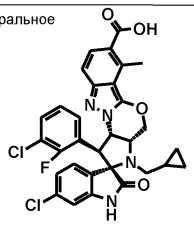
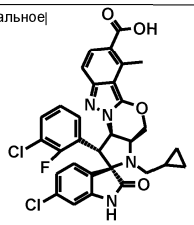


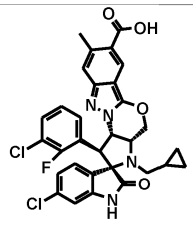
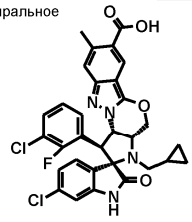
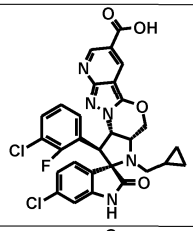
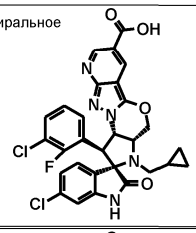
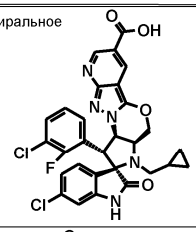
I-94 I-105

Соединение I-94 (40,0 мг, 0,064 ммоль) растворяют в THF (2 мл) и воде (1 мл) и обрабатывают гидроксидом лития (10 мг, 0,418 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч образовавшийся в результате раствор подкисляют разбавленной лимонной кислотой и водный слой экстрагируют DCM. Комбинированные органические слои высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Очистка путем колоночной хроматографии с обращением фаз обеспечивает соединение I-105.

Следующие соединения (I) (табл. 20) могут быть получены аналогичным способом из первоначально полученных соединений (I).

Таблица 20

№	структура	t_{ret} [мин]	$[M+H]^+$	Способ HPLC
I-105		1,04	611	A
I-106	Хиральное 	1,04	611	A
I-107		1,06	611	A
I-108	Хиральное	1,06	611	A
I-109		1,05	607	A
I-110	Хиральное 	1,04	607	A
I-111	Хиральное 	1,03	607	A

I-112		1,02	607	A
I-113	Хиральное 	1,02	607	A
I-114		1,00	594	A
I-115	Хиральное 	1,03	594	A
I-116	Хиральное 	1,03	594	A
I-117	Хиральное	1,02	621	A

В следующих примерах описывается биологическая активность соединений в соответствии с изобретением без ограничения изобретения этими примерами.

Соединения формул (I), (Ia) и (Ib) характеризуются разнообразными возможностями применения в области терапии. Особенно следует упомянуть случаи применения, в которых задействуется ингибирующее влияние на пролиферацию культивируемых человеческих опухолевых клеток, а также на пролиферацию других клеток, таких как, например, эндотелиальные клетки.

Анализ AlphaScreen с ингибированием MDM2-p53.

Этот анализ применяют для того, чтобы определить, ингибируют ли соединения взаимодействие p53-MDM2 и, таким образом, восстанавливают ли функцию p53.

15 мкл соединения в 20% DMSO (последовательные предварительные разбавления соединения осуществляют в 100% DMSO) пипеткой переносят в лунки белого планшета OptiPlate-96 (PerkinElmer). Смесь, состоящую из 20 нм белка GST-MDM2 (аа 23-117) и 20 нм биотинилированного пептида p53 дикого типа (включающего аа 16-27 человеческого p53 дикого типа, аминокислотной последовательности QETFSDLWKLLP-Ttds-Lys-Biotin, молекулярная масса 2132,56 г/моль), приготавливают в аналитическом буфере (50 мМ Tris/HCl, pH 7,2; 120 мМ NaCl; 0,1% альбумина бычьей сыворотки (BSA); 5 мМ дитиотреита (DTT); 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA); 0,01% Tween 20). 30 мкл смеси добавляют к соединению разной степени разбавления и инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре с осторожным взбалтыванием планшета при 300 об/мин. Затем добавляют 15 мкл предвари-

тельно смешанных глутатионовых акцепторных шариков AlphaLISA и стрептавидиновых донорных шариков AlphaScreen от PerkinElmer (в аналитическом буфере в концентрации по 10 мкг/мл) и образцы инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте (со взбалтыванием при 300 об/мин). Затем сигнал измеряют при помощи анализатора Envision HTS Multilabel Reader от PerkinElmer с применением протокола AlphaScreen от PerkinElmer.

Каждый планшет содержит отрицательные контрольные образцы, в которых биотинилированный p53-пептид и GST-MDM2 удалены и заменены на аналитический буфер. Отрицательные контрольные значения вводят как нижнее базисное значение, используя программу GraphPad Prism для расчетов. Кроме того, пипеткой отмеряют положительный контрольный образец (5% DMSO вместо испытуемого соединения; со смесью белка/пептида). Определение значений IC_{50} осуществляют, используя программу GraphPad Prism 3.03 (или ее более поздние версии).

В табл. 21 показаны значения IC_{50} примеров соединений, определяемые при помощи вышеупомянутого анализа.

Таблица 21

№	IC_{50} MDM2 [нм]	№	IC_{50} MDM2 [нм]
I-1	9	**I-15**	261
I-2	5	**I-16**	331
I-3	557	**I-28**	51
I-4	8	**I-29**	520
I-5	7	**I-30**	10
I-6	619	**I-31**	100
I-7	9	**I-32**	19
I-8	5	**I-33**	9
I-9	818	**I-34**	80
I-10	18	**I-36**	16
I-11	10	**I-37**	12
I-12	986	**I-38**	797
I-13	87	**I-39**	48
I-14	51	**I-41**	40
I-43	20	**I-80**	6
I-45	97	**I-82**	8
I-47	19	**I-84**	33
I-49	37	**I-86**	35
I-51	41	**I-87**	37
I-53	49	**I-88**	10
I-55	32	**I-90**	26
I-57	76	**I-91**	95
I-59	36	**I-92**	13
I-61	32	**I-105**	13
I-63	15	**I-107**	18
I-65	31	**I-109**	11
I-67	7	**I-110**	7
I-68	3	**I-111**	617
I-69	2144	**I-112**	15
I-70	4	**I-114**	9
I-72	12	**I-115**	4
I-74	13	**I-116**	144
I-76	13	**I-117**	6
I-78	7		

Анализы пролиферации клеток.

Анализ Cell Titer Glo, например, для клеток SJSA-1, SKOV-3, RS4-11 и KG-1.

Клетки SJSA-1 (остеосаркома, p53 дикого типа, ATCC CRL-2098TM) высевают в двух экземплярах в 1-й день в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном (white Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды RPMI, 10% эмбриональной телячьей сыворотке (FCS, например, от JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) при плотности 2500 клеток/лунку. Возможен любой другой совместимый с люминесценцией формат планшета.

Подобным образом мутантные клетки p53 SKOV-3 (аденокарцинома яичника, ATCC HTB-77™) высевают в двух экземплярах в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном в 90 мкл среды McCoy, 10% FCS при плотности 3000 клеток/лунку.

На 2-й день 5 мкл разбавленных испытуемых соединений в диапазоне концентрации приблизительно от 0,6 до 50000 нм добавляют к клеткам. Клетки инкубируют в течение трех дней в увлажненном, CO_2-контролируемом инкубаторе при 37°C.

Клетки p53 дикого типа RS4-11 (острый лимфобластный лейкоз, ATCC CRL-1873™).

День 1: клетки RS4-11 высевают в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном

(white Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды RPMI, 10% эмбриональной телячьей сыворотке (FCS, например, от JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) при плотности 5000 клеток/лунку. Возможен любой другой совместимый с люминесценцией формат планшета.

День 2: 5 мкл разбавленных испытуемых соединений в диапазоне концентрации приблизительно от 0,3 до 25000 нм (возможны альтернативные варианты схем разбавления) добавляют к клеткам. Клетки инкубируют в течение трех дней в увлажненном, CO_2 контролируемом инкубаторе при 37°C. Конечная концентрация DMSO составляет 0,5%.

Мутантные клетки p53 KG-1 (острый миелогенный лейкоз, ATCC CCL-246).

День 1: клетки KG-1, включающие мутацию p53 в донорном сайте сплайсинга экзона 6/интрона 6 высевают в 96-луночные микротитровальные планшеты с плоским дном (white Packard View Plate 96 well Cat. No. 6005181) в 90 мкл среды IMDM, 10% FCS (JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) при плотности 10000 клеток/лунку. Возможен любой другой совместимый с люминесценцией формат планшета.

День 2: 5 мкл разбавленных испытуемых соединений в диапазоне концентрации приблизительно от 0,3 до 25000 нм (возможны альтернативные варианты схем разбавления) добавляют к клеткам. Клетки инкубируют в течение трех дней в увлажненном, CO_2 контролируемом инкубаторе при 37°C. Конечная концентрация DMSO составляет 0,5%.

Оценку всех анализов Cell Titer Glo производят на 5-й день после высевания. На 5-й день 95 мкл реагента Cell Titer Glo (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) добавляют в каждую лунку и инкубируют в течение дополнительных 10 мин при комнатной температуре (с перемешиванием). Люминесценцию измеряют при помощи Wallac Victor с применением стандартного считывания люминесценции. Значения IC_{50} рассчитывают, используя стандартные алгоритмы Левенберга-Марквардта (GraphPad Prism).

Кроме того, несколько других линий раковых клеток, взятых из разных тканей, являются чувствительными к соединениям (I), (Ia) и (Ib). Примерами могут быть NCI-H460 (легкие), Molp-8 (миелома) и MV4-11 (AML).

Согласно их биологическим свойствам соединения формул (I), (Ia) и (Ib), их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм являются подходящими для лечения заболеваний, характеризующихся чрезмерной или патологической пролиферацией клеток.

К таким заболеваниям относятся, например, вирусные инфекции (например, ВИЧ и саркома Капоши); воспалительные и аутоиммунные заболевания (например, колит, артрит, болезнь Альцгеймера, гломерулонефрит и заживление ран); бактериальные, грибковые и/или паразитарные инфекции; лейкозы, лимфомы и солидные опухоли (например, карциномы и саркомы), кожные заболевания (например, псориаз); болезни на основе гиперплазии, которые характеризуются увеличением количества клеток (например, фибробластов, гепатоцитов, клеток костей и костного мозга, клеток хрящей и гладкомышечных клеток или эпителиальных клеток) (например, гиперплазия эндометрия); заболевания костей и сердечно-сосудистые заболевания (например, рестеноз и гипертрофия). Они также являются подходящими для защиты пролиферирующих клеток (например, волос, кишечника, крови и клеток-предшественников) от повреждения ДНК, вызываемого облучением, УФ-обработкой и/или цитостатической терапией.

Например, с применением соединений в соответствии с изобретением поддаются лечению, помимо прочих, следующие раковые/пролиферативные заболевания: опухоли головного мозга, такие как, например, неврилеммома слухового нерва, астроцитомы, такие как пилоидные астроцитомы, фибриллярная астроцитома, протоплазматическая астроцитома, гемистоцитарная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома, глиома, лимфомы головного мозга, метастазы в головной мозг, гипофизарная опухоль, такая как пролактинома, вырабатывающая HGH (гормон роста человека) опухоль и вырабатывающая ACTH (адренокортикотропный гормон) опухоль, краниофарингиомы, медуллобластомы, менингиомы и олигодендроглиомы; нервные опухоли (новообразования), такие как, например, опухоли вегетативной нервной системы, такие как симпатическая нейробластома, ганглионеврома, параганглиома (феохромоцитома, хромаффинома) и опухоль каротидного гломуса, опухоли периферической нервной системы, такие как ампутационная неврома, нейрофиброма, невринома (неврилеммома, шваннома) и злокачественная шваннома, а также опухоли центральной нервной системы, такие как опухоли головного и костного мозга; рак кишечника, например карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, колоректальная карцинома, анальная карцинома, карцинома толстого кишечника, опухоли тонкого кишечника и двенадцатиперстной кишки; опухоли глазного века, такие как базалиома или базальноклеточная карцинома; рак поджелудочной железы или карцинома поджелудочной железы; рак мочевого пузыря или карцинома мочевого пузыря и виды уротелиального рака; рак легких (бронхиальная карцинома), например мелкоклеточные бронхиальные карциномы (овсяно-клеточные карциномы) и немелкоклеточные бронхиальные карциномы (NSCLC), такие как пластинчатые эпителиальные карциномы, аденокарциномы и крупноклеточные бронхиальные карциномы; рак молочной железы, например карцинома молочной железы, такая как инфильтративно-протоковая карцинома, коллоидная карцинома, инвазивная дольковая карцинома, тубулярная карцинома, аденокистозная карцинома и папиллярная карцинома, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (положительный к рецептору эстрогена рак молочной

железы, положительный к рецептору прогестерона рак молочной железы), Her2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы; неходжкинские лимфомы (NHL), например лимфома Беркитта, низкозлокачественные неходжкинские лимфомы (NHL) и микоз грибовидный; рак матки или карцинома эндометрия или карцинома; CUP-синдром (рак неизвестной первичной локализации); рак яичников или карцинома яичников, например муцинозный, эндометриальный или серозный рак; рак желчного пузыря; рак желчных протоков, такой как, например, опухоль Клацкина; рак яичка, например семинома и несеминома; лимфома (лимфосаркома), например, злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы (NHL), такие как хронический лимфолейкоз, лейкемический ретикулоэндотелиоз, иммуноцитома, плазмоцитома, множественная миелома (MM), иммунобластома, лимфома Беркитта, Т-клеточный фунгоидный микоз, крупноклеточная анапластическая лимфобластома и лимфобластома; рак гортани, например опухоли голосовых связок, надгортанные, гортанные и подгортанные опухоли; рак костей, такой как, например, остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма, остеома, остеоидная остеома, остеобластома, эозинофильная гранулема, гигантоклеточная опухоль, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юинга, ретикулосаркома, саркома мягкой ткани, липосаркома, плазмоцитома, фиброзная дисплазия, ювенильные костные кисты и аневризматические костные кисты; опухоли головы и шеи, например опухоли губ, языка, дна ротовой полости, ротовой полости, десен, неба, слюнных желез, горла, носовой полости, околоносовых пазух, гортани и среднего уха; рак печени, например гепатокарцинома или гепатоцеллюлярная карцинома (HCC); лейкозы, например острые лейкозы, такие как острый лимфатический/лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML); хронические лейкозы, такие как хронический лимфатический лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML); миелодиспластические синдромы (MDS); рак желудка или карцинома желудка, например папиллярная, тубулярная и муцинозная аденокарцинома, перстневидно-клеточная карцинома, аденосквамозная карцинома, мелкоклеточная карцинома и недифференцированная карцинома; меланомы, например поверхностная, узловая, злокачественное лентиго и акральная лентигинозная меланома; рак почек, например почечноклеточная карцинома или гипернефрома или опухоль Гравитца; рак пищевода или карцинома пищевода; рак полового члена; рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы); рак горла или карциномы глотки, например карциномы носоглотки, карциномы ротоглотки и карциномы гортаноглотки; ретинобластома, рак влагалища или карцинома влагалища, мезотелиома; пластинчатые эпителиальные карциномы, аденокарциномы, карциномы in situ, злокачественные меланомы и саркомы; карциномы щитовидной железы, например папиллярная, фолликулярная и медуллярная тиреоидная карцинома, а также анапластические карциномы; спиналиома, эпидермоидная карцинома и пластинчатая эпителиальная карцинома кожи; тимомы, рак уретры, рак шейки матки, аденокистозная карцинома (AdCC), адренокортикальная карцинома и рак вульвы.

Предпочтительно пролиферативные болезни/виды рака, подлежащие лечению, имеют статус p53 дикого типа.

Новые соединения применяют для профилактики, краткосрочного или долгосрочного лечения вышеупомянутых заболеваний, необязательно также в комбинации с лучевой терапией или другими соединениями существующего уровня техники, такими как, например цитостатические или цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды или антитела.

Соединения формулы (I), (Ia) и (Ib) могут применяться отдельно или в комбинации с другими действующими веществами, необязательно также в комбинации с другими фармакологически активными веществами.

К терапевтическим агентам, которые могут вводиться в комбинации с соединениями в соответствии с изобретением, относятся, помимо прочих, гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрол ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоглютетимид, ацетат ципротерона, финастерид, ацетат бусерелина, флудрокортизон, флуоксиместрон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, эксеместан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, ацетат гозерелина, лупролид), ингибиторы факторов роста (таких факторов роста, как, например, "тромбоцитарный фактор роста (PDGF)", "фактор роста фибробластов (FGF)", "фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)", "эпидермальный фактор роста (EGF)", "инсулиноподобный фактор роста (IGF)", "человеческий эпидермальный фактор роста (HER, например, HER2, HER3, HER4)" и "фактор роста гепатоцитов (HGF)"), ингибиторами являются, например антитела против "факторов роста", антитела против "рецепторов факторов роста" и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, цетуксимаб, гефинитиб, иматиниб, лапатиниб, босутиниб и трастузумаб); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фтороурацил (5-FU), капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ara C), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубицин, доксил (пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубицин), даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомицин-C, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоп-

латин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винуристин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК (например, сапацитабин), ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпидофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3Kα, двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы AKT, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы аврораки назы), тирозинкиназы ингибиторы (например, PTK2/FAK ингибиторы), ингибиторы белок-белкового взаимодействия (например, активатор IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK (например, пимасертиб), ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3 (например, квизартиниб), ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bc1-2 (например, венетоклакс), ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон, TAK-700), ингибиторы андрогенного рецептора (например, энзалутамид, ARN-509), иммунотерапия (например, сипулейцел-T), DHMT ингибиторы (например, SGI 110, темозоломид, восароксин), ингибиторы HDAC (например, вориностат, энтиностат, прациностат, панобиностат), ингибиторы ANG1/2 (например, требананиб), ингибиторы CYP17 (например, галетерон), радиофармацевтические средства (например, радий-223, альфарадин), иммунотерапевтические агенты (например, вакцина на основе поксвируса, ипилимумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек) и различные химиотерапевтические агенты, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон α, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфимер.

Другими возможными партнерами по комбинации могут быть 2-хлородезоксиаденозин, 2-фтородезоксицитидин, 2-метоксиэстрадиол, 2C4, 3-алетин, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, 16-аза-эпотилон B, ABT-199, ABT-263/навитоклакс, ABT-737, A 105972, A 204197, альдеслейкин, алисертиб/MLN8237, алитретиноин, алловектин-7, алтретамин, альвоцидиб, амонафид, антрапиразол, AG-2037, AP-5280, апазиквон, апомин, араноза, арглабин, арзоксифен, атаместан, антрасентан, ауристатин PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/ AZD-8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастин, AZD-2014, азацитидин (5-aza), азаэпотилон B, азонафид, барасертиб/AZD1152, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, BEZ-235/дактолисиб, бирикодар дицитрат, биринапант, BCX-1777, BKM-120/бупарлисиб, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992/афатиниб, BIBF 1120/нинтеданиб, BI 836845, BI 2536, BI 6727/воласертиб, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BIIB-022, блеомициновая кислота, блеомицин A, блеомицин B, бриваниб, бриостатин-1, бортезомиб, бросталлицин, бусульфан, BYL-719/алпелисиб, пролекарство CA-4, CA-4, кабазитаксел, кабозантиниб, CapCell, кальцитриол, канертиниб, канфосфамид, капецитабин, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксим, цефлатонин, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкин, цемадотин, CGM-097, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизен, циленгитид, циклоспорин, анти-CD20 антитела, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабин, колхицин, комбретастатин A4, ингибиторы COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицин 52, CPI-613, CTP-37, CTLA-4 моноклональные антитела (например, ипилимумаб), CP-461, кризотиниб, CV-247, цианоморфолинодоксорубицин, цитарабин, D 24851, дазатиниб, децитабин, деоксорубицин, деоксирубицин, деоксикоформицин, депсипептид, дезоксиэпотилон B, дексаметазон, декстразоксанет, диэтилстильбэстрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранидазол, DS-7423, DS-3032, E7010, E-6201, эдатрексат, эдотреотид, эфапроксирал, эфлорнитин, ингибиторы EGFR, EKB-569, EKB-509, энзастаурин, элескомол, эльзамитруцин, эпотилон B, эпратузумаб, EPZ-004777, ER-86526, эрлотиниб, ET-18-OCH3, этинилцитидин, этинилэстрадиол, экзатекан, экзатекан мезилат, эксеместан, экзисулинд, фенретинид, фигитумумаб, флоксуридин, фолиевая кислота, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместан, фостаматиниб, фотемустин, галарубицин, мальтолат галлия, ганетеспиб, гефинитиб, гемтузумаб, гемтузумаб озогамицин, гиматекан, глуфосфамид, GCS-IOO, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуноген, GMK, GMX-1778, GPX-100, вакцины на основе gp100-пептида, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-1995010, GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK-525762A/I-BET-762, GW2016, гранисетрон, герцептин, гексаметилмеламин, гистамин, гомогаррингтонин, гиалуроновая кислота, гидроксимочевина, гидроксипрогестерон капроат, HDM-201, ибандронат, ибритутомаб, ибрутиниб/PCI-32765, идазанутлин,

идатрексат, иделалисиб/CAL-101, иденстрол, IDN-5109, ингибиторы IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунол, индисулам, интерферон α-2a, интерферон α-2b, пегилированный интерферон α-2b, интерлейкин-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниб, ипроплатин, ирофульвен, изогомогалихондрин-B, изофлавон, изотретиноин, иксабепилон, JRX-2, JSF-154, JQ-1, J-107088, конъюгированные эстрогены, кахалид F, кетоконазол, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161, лобаплатин, лефлуномид, леналидомид, ленограстим, лейпролид, лейпорелин, лексидронам, LGD-1550, линезолид, ловастатин, тексафирин лютеция, лометрексол, лонидамин, лозоксантрон, LU 223651, лурбинэктедин, луртотекан, LY-S6AKT1, LY-2780301, LY-2109761/галунисертиб, мафосфамид, маримастат, мазопрокол, мехлорэтамин, ингибиторы MEK, MEK-162, метилтестостерон, метилпреднизолон, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, мидостаурин, минодроновая кислота, митомицин, мивобулин, MK-2206, MK-0646 (далотузумаб), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, мотексафин гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридронат, нератиниб, нексавар, неовастат, нилотиниб, нимесулид, нитроглицерин, полатрексед, норелин, N-ацетилцистеин, NU-7441 06-бензилгуанин, облимерсен, омепразол, олапариб, онкофаг, oncoVEX^{GM-CSF}, ормиплатин, ортатаксел, анти-OX44 антитела, OSI-027, OSI-906 (линзитиниб), анти-4-1BB антитела, оксантразол, эстроген, онапристон, палбоциклиб/PD-0332991, панитумумаб, панобиностат, патупилон, пазопаниб, пэгфилграстим, PCK-3145, пэгфилграстим, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, анти-PD-1 антитела, PD-616, PEG-паклитаксел, альбумин-стабилизированный паклитаксел, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309, PHA-665752, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниб, пеметрексед, пентрикс, перифосин, периллиловый спирт, пертузумаб, певонедистат, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатин, пивалоилоксиметилбутират, пиксантрон, феноксодиол O, PKI166, плевитрексед, плиткамицин, полипреновая кислота, понатиниб, порфиромицин, позаконазол, преднизон, преднизолон, PRT-062607, квинамед, квинупристин, квизартиниб/AC220, R115777, RAF-265, рамосетрон, ранпирназа, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналоги ребеккамицина, ингибиторы рецептора тирозинкиназы (RTK), ревимид, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG-7356, RG 7440, RG-7775, ризоксин, rhu-MAb, ригосертиб ринфабат, ризедронат, ритуксимаб, робатумумаб, рофекоксиб, ромидепсин, RO-4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазон, рубитекан, R-флурбипрофен, RX-0201, руксолитиниб, S-9788, сабарубицин, SAHA, сапацитабин, SAR-405838, сарграмостим, сатраплатин, SB-408075, SB-431542, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, селинексор, семустин, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениб, спироплатин, скваламин, STF-31, суберанилогидроксамовая кислота, сутент, T 900607, T 138067, TAE-684, TAK-733, TAS-103, тацединалин, талапорфин, танеспимицин, Тарцева, тариквитар, тасисулам, таксотер, таксопрексин, тазаротен, тегафур, темозоламид, тесмилифен, тестостерон, тестостерон пропионат, тесмилифен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабин, талидомид, тералукс, терарубицин, тимальфазин, тимектацин, тиазофурин, типифарниб, тирапазамин, токладезин, томудекс, торемофин, тоседостат, трабектедин, TransMID-107, трансретиновая кислота, трастузумаб, тремелимумаб, третиноин, триацетилуридин, триапин, трицирибин, триметрексат, TLK-286TXD 258, тайкерб/тайверб, уроцидин, вальпроевая кислота, валрубицин, вандетаниб, ваталаниб, винкристин, винфлюнин, вирулизин, висмодегиб, восароксин, WX-UK1, WX-554, вектибикс, XAV-939, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, золедронат и зосуквидар.

К подходящим препаратам относятся, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, лепешки, растворы, в частности растворы для инъекций (подкожных, внутривенных, внутримышечных) и инфузий (инъецируемых) - эликсиры, сиропы, саше, эмульсии, ингаляционные растворы или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения(й) должно быть в пределах от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 50 мас.% композиции в целом, т.е. в количестве, достаточном для достижения указанного ниже диапазона доз. Указанные дозы в случае необходимости могут вводиться несколько раз в день.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного(ых) вещества (веществ) с известными вспомогательными веществами, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, лубрикантами, такими как стеарат магния или тальк, агентами, задерживающими высвобождение, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или поливинилацетат, носителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами. Таблетки также могут включать несколько слоев.

Покрытые таблетки соответственно изготавливают путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, веществами, которые обычно применяются для покрытия таблеток, такими как коллидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, диоксид титана или сахар. Для достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из многих слоев. Подобным образом покрытие таблеток может состоять из многих слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с применением вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие действующие вещества или их комбинации, в соответствии с

изобретением дополнительно могут содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель аромата, например ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать адъюванты и загустители суспензии, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, смачивающие вещества, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксибензоаты.

Растворы для инъекций и инфузий приготавливают обычным способом, например путем добавления изотонических агентов, консервантов, таких как п-гидроксибензоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов с этилендиаминтетрауксусной кислотой, необязательно с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, тогда как в случае применения в качестве разбавителя воды необязательно могут применяться, например, органические растворители в качестве сольватирующих агентов или агентов, способствующих растворению, и переносят в сосуды для инъекций или ампулы или бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие одно или несколько действующих веществ или комбинаций действующих веществ, изготавливают, например, путем смешивания действующих веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и помещения их в желатиновые капсулы.

Подходящие суппозитории изготавливают, например, путем смешивания с носителями, предусмотренными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоли или их производные.

К вспомогательным веществам, которые могут применяться, относятся, например, вода, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодиспергированные кремниевые кислоты и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и лубриканты (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Композиции вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или чрескожным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Для перорального введения таблетки, конечно, могут содержать помимо вышеупомянутых носителей добавки, такие как цитрат натрия, карботан кальция и дикальцийфосфат, вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Кроме того, лубриканты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно применяться для процесса таблетирования. В случае водных суспензий действующие вещества комбинируют с различными усилителями аромата или красителями, дополнительно к вышеупомянутым вспомогательным веществам.

Для парентерального применения применяют растворы действующих веществ с соответствующими жидкими носителями.

Диапазон доз для соединений формул (I), (Ia) и (Ib), применяемых в день, обычно составляет от 1 до 2000 мг, предпочтительно от 50 до 1000 мг, более предпочтительно от 100 до 500 мг.

Доза для внутривенного применения составляет от 1 до 1000 мг/ч, предпочтительно от 5 до 500 мг/ч.

Однако иногда может возникать необходимость отклонения от указанного количества в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарство, характера его рецептуры и времени или интервала введения лекарства. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточным применение количества, меньшего, чем вышеуказанная минимальная доза, тогда как в других случаях может быть превышен верхний предел. При введении большого количества может быть рекомендовано разделение его на несколько меньших доз, распределяемых в течение дня.

Представленные далее примеры композиций поясняют настоящее изобретение, не ограничивая его объема.

Примеры фармацевтических композиций.

А) Таблетки на таблетку

действующее в-во согласно формулам **(I)** или **(Ia)** или **(Ib)**	100 мг
лактоза	140 мг
кукурузный крахмал	240 мг
поливинилпирролидон	15 мг
стеарат магния	5 мг
	500 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество, лактозу и некоторое количество кукурузного крахмала смешивают. Смесь просеивают, затем смачивают раствором поливинилпирролидона в воде, месят, подвергают влажному гранулированию и высушивают. Гранулы, оставшийся кукурузный крахмал и стеарат

магния просеивают и смешивают. Смесь прессуют для получения таблеток соответствующих формы и размера.

B) Таблетки на таблетку

действующее в-во согласно формулам (**I**) или (**Ia**) или (**Ib**)	80 мг
лактоза	55 мг
кукурузный крахмал	190 мг
микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
поливинилпирролидон	15 мг
натрийкарбоксиметиловый крахмал	23 мг
стеарат магния	2 мг
	400 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество, некоторое количество кукурузного крахмала, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают, смесь просеивают и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом и водой для образования гранулята, который высушивают и просеивают. Добавляют и вмешивают натрийкарбоксиметиловый крахмал и стеарат магния и смесь прессуют для получения таблеток соответствующего размера.

C) Таблетки на таблетку

действующее в-во согласно формулам (**I**) или (**Ia**) или (**Ib**)	25 мг
лактоза	50 мг
микрокристаллическая целлюлоза	24 мг
стеарат магния	1 мг
	100 мг

Действующее вещество, лактозу и целлюлозу смешивают. Смесь просеивают, а затем либо смачивают водой, месят, подвергают влажному гранулированию и высушивают, либо подвергают сухому гранулированию или прямому окончательному смешиванию со стеаратом магния и прессованию в таблетки соответствующих формы и размера. При влажном гранулировании добавляют дополнительную лактозу или целлюлозу и стеарат магния и смесь прессуют для получения таблеток соответствующих формы и размера.

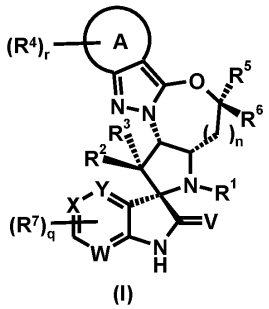
D) Раствор для ампул

Действующее в-во согласно формулам (**I**) или (**Ia**) или (**Ib**)	50 мг
натрий хлорид	50 мг
вода для инъекций	5 мл

Действующее вещество растворяют в воде при его собственном pH или, необязательно, при pH от 5,5 до 6,5 и добавляют хлорид натрия для его изотоничности. Полученный раствор фильтруют, очищая от пирогенов и фильтрат переносят в асептических условиях в ампулы, которые затем стерилизуют и герметизируют путем оплавления. Ампулы содержат 5, 25 и 50 мг действующего вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I) ,

в котором

R^1 представляет собой группу, выбранную из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{1-6}галоалкила и C_{3-7}циклоалкила, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{b1} и/или R^{c1};

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, включающей $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ и $-N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо от других означает водород или группу, выбранную из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{6-10}арила, 5-10-членного гетероарила и 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенную одним или двумя, идентичными или разными R^{d1} и/или R^{e1};

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, включающей $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, -CN, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ и $-N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо от других выбран из группы, включающей водород, C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{6-10}арил, 5-10-членный гетероарил и 3-10-членный гетероциклил;

где каждый 3-10-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, а 5-10-членный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы;

один из R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой является выбранным из группы, включающей фенил и пиридил, причем этот фенил и пиридил необязательно замещен одним или двумя, идентичными или разными заместителями, выбранными из группы, включающей $-OC_{1-6}$алкил, галоген, C_{1-6}алкил и C_{1-6} галоалкил;

A является выбранным из группы, включающей фенил и пиридил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, включающей R^{a4} и R^{b4};

каждый R^{a4} независимо от других представляет собой C_{1-6}алкил, необязательно замещенный одним или двумя, идентичными или разными R^{b4};

каждый R^{b4} независимо выбран из группы, включающей $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, галоген, -CN, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}$алкил$)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ и $-N(C_{1-4}$алкил$)C(O)R^{c4}$;

каждый R^{g4} и R^{c4} независимо от других выбран из группы, включающей водород и C_{1-6}алкил;

r означает число 0, 1, 2 или 3;

R^5 и R^6, каждый независимо, выбран из группы, включающей водород, C_{1-4}алкил и C_{1-4}галоалкил;

n означает число 0 или 1;

каждый R^7 независимо выбран из группы, включающей галоген, C_{1-4}алкил, -CN, C_{1-4}галоалкил, $-OC_{1-4}$алкил и $-OC_{1-4}$галоалкил;

q означает число 0, 1, 2 или 3;

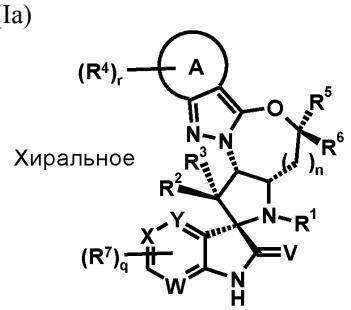
W, X и Y означает -CH=,

при условии, что водород в каждом -CH= может быть заменен на заместитель R^7 при его наличии;

V представляет собой кислород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^5 и R^6 представляют собой водород;

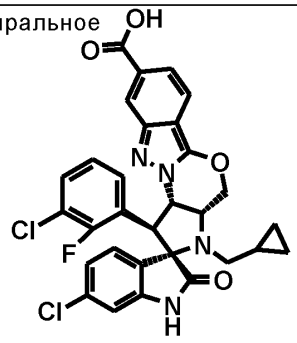
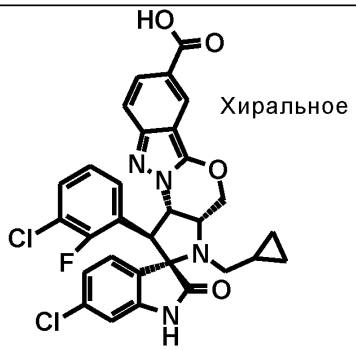
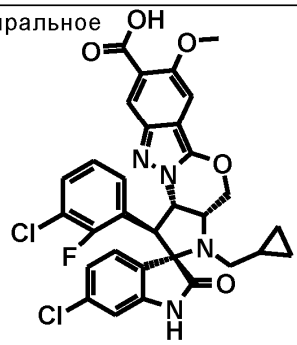
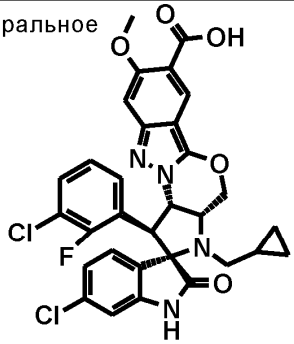
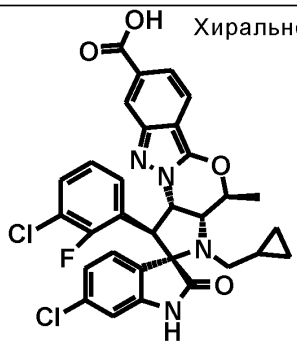
n означает число 0 или 1;

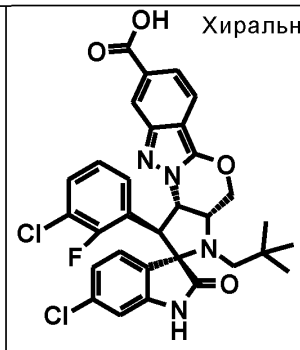
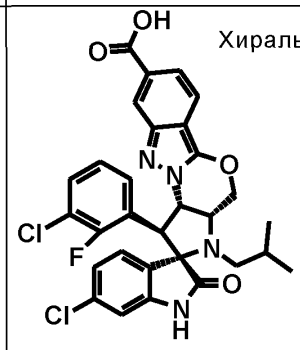
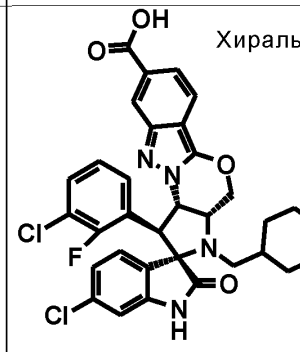
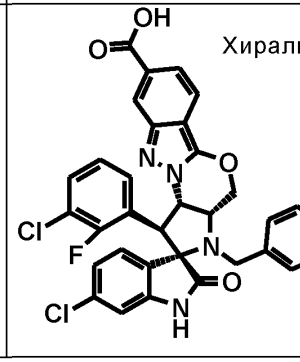
или его фармацевтически приемлемая соль.

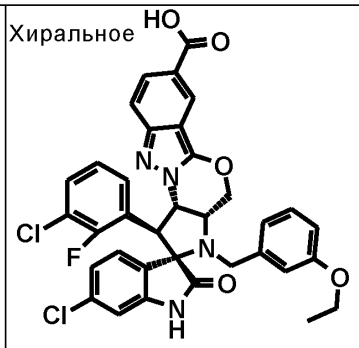
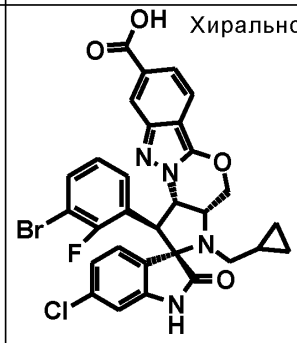
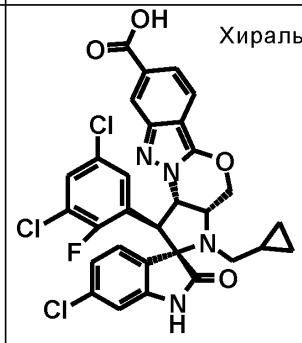
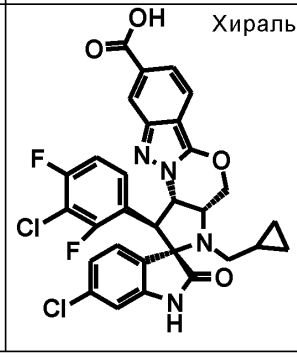
5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что каждый R^7 независимо представляет собой галоген, и q равняется 1 или 2;

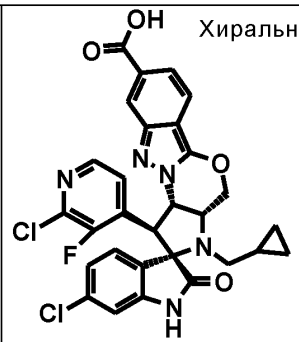
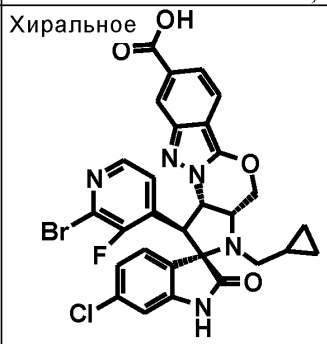
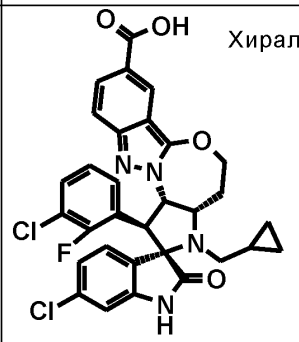
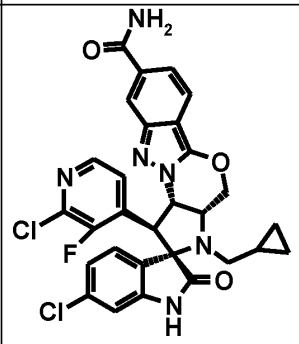
или его фармацевтически приемлемая соль.

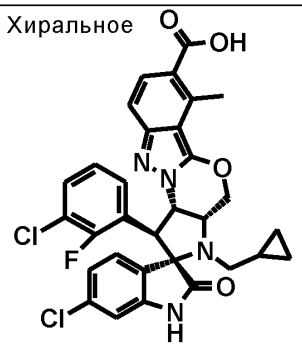
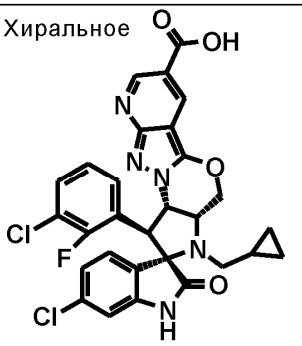
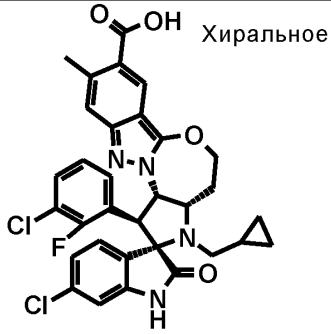
6. Соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения:

I-2	Хиральное  ,
I-5	 Хиральное ,
I-8	Хиральное  ,
I-11	Хиральное  ,
I-30	 Хиральное ,

I-33	 Хиральное ,
I-37	 Хиральное ,
I-64	 Хиральное ,
I-68	 Хиральное ,

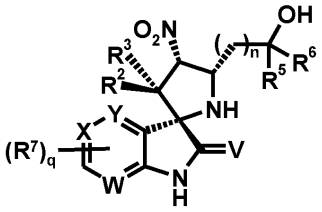
I-71	Хиральное  ,
I-73	Хиральное  ,
I-75	Хиральное  ,
I-77	Хиральное  ,

I-79	Хиральное  ,
I-81	Хиральное  ,
I-88	Хиральное  ,
I-92	 ,

I-110	Хиральное  ,
I-115	Хиральное  и
I-117	 Хиральное ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Промежуточное соединение формулы A-4



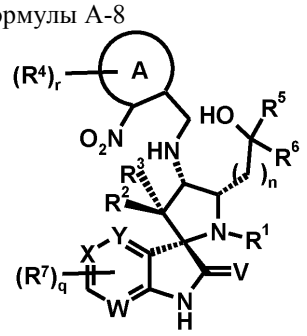
A-4 ,

в котором значения R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q определены в любом из пп.1-5;

или его соль.

8. Применение промежуточного соединения формулы A-4 по п.7 или его соли в синтезе соединений (I) или (Ia), как определено в любом из пп.1-5.

9. Промежуточное соединение формулы A-8



A-8 ,

в котором значения R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, V, W, X, Y, n, q и r определены в любом из пп.1-5;

или его соль.

10. Применение промежуточного соединения формулы A-8 по п.9 или его соли в синтезе соединений (I) или (Ia), как определено в любом из пп.1-5.

11. Способ лечения и/или профилактики болезни и/или состояния, при которых ингибирование взаимодействия между MDM2 и p53 обеспечивает терапевтический эффект, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения и/или профилактики рака, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

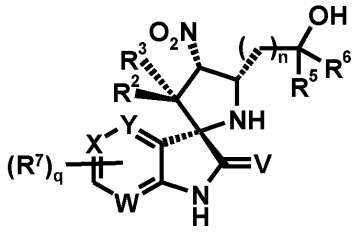
14. Способ лечения и/или профилактики рака, инфекций, воспалений и аутоиммунных заболеваний, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли до, после или вместе по меньшей мере с одним другим цитостатическим или цитотоксическим действующим веществом.

15. Способ хирального отделения соединений (I) по п.1, включающий осаждение соли одного энантиомера, образуемого с хиральным основанием, из раствора или суспензии соединений (I) в соответствующем растворителе.

16. Способ по п.15, в котором указанное хиральное основание выбрано из группы, включающей (R)- и (S)-1,2,3,4-тетрагидронафтил-1-амин.

17. Способ по п.15 или 16, в котором растворитель представляет собой изопропилацетат.

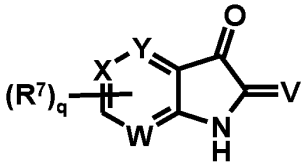
18. Способ синтеза промежуточного соединения A-4



A-4

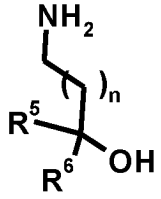
,

включающий на первой стадии реагирование соединения A-1



A-1

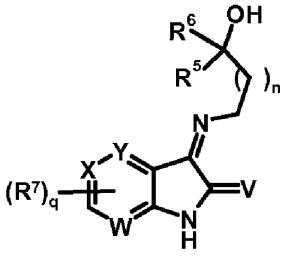
с аминоспиртом A-2*



A-2*

,

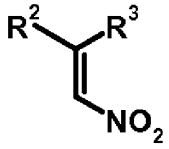
с получением промежуточного соединения A-9



A-9

,

которое затем на второй стадии реагирует с соединением A-3



A-3

с получением соединения A-4, в котором значения R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, V, W, X, Y, n и q определены в п.1.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2