



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100545** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/70 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

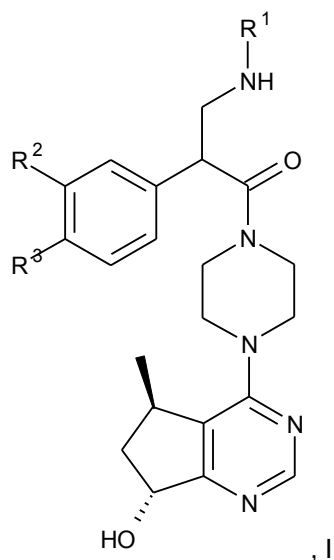
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 09871	(72) Винахідник(и): Бенсік Джозеф Р. (CA/US), Блейк Джеймс Ф. (US/US), Каллан Ніколас С. (US/US), Мітчелл Ян С. (US), Спенсер Кейт Лі (US/US), Хіао Денгмінг (CN/US), Ху Руї (CH/US), Чабот Крістін (CA/US), До Стівен (US/US), Ліанг Джун (CN/US), Сафіна Браян (US/US), Жанг Біронг (US/US)
(22) Дата подання заявки: 09.01.2009	(73) Власник(и): ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US), ДЖЕНЕНТЕК, ІНК., 1 Dna Way, South San Francisco, CA 94080- 4990, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2013	(74) Представник: Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/020,092	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/051304A; 09.06.2005 QUN LI: "Recent progress in the discovery of Akt inhibitors as anticancer agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 9, 2007, pages 1077-1130 WO 2008/006040 A; 10.01.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.01.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.09.2010, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/030610, 09.01.2009	

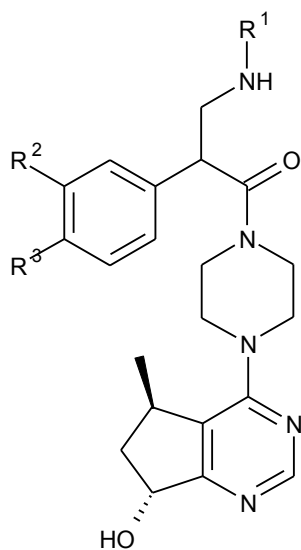
(54) ГІДРОКСИЛЬОВАНІ ПІРИМІДИЛ ЦИКЛОПЕНТАНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКІНАЗИ АКТ**(57) Реферат:**

Даний винахід описує сполуки, в тому числі їх фармацевтично прийнятні солі, що відповідають Формулі I:

UA 100545 C2



а також застосування сполук відповідно до винаходу як інгібіторів протеїнкінази АКТ, а також для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак.



Рівень техніки

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до нових інгібіторів серинових/треонінових протеїнкіназ (наприклад, кіназ АКТ і родинних до них), до фармацевтичних композицій, що містять зазначені інгібітори, і способів одержання зазначених інгібіторів. Дані інгібітори придатні, наприклад, для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак і запалення, у ссавців.

Опис рівня техніки

Протеїнкінази (РК) являють собою ферменти, що каталізують фосфорилювання гідроксильних груп білкових залишків тирозину, серину й треоніну шляхом перенесення кінцевого (гама) фосфату від АТФ. Через шляхи передачі сигналу, зазначені ферменти регулюють ріст, диференціювання й проліферацію клітин, тобто по суті всі аспекти життя клітини, так чи інакше залежні від активності протеїнкіназ (Hardie, G. й Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book I й II*, Academic Press, San Diego, CA). Крім того, встановили зв'язок між аномальною активністю ПК і великою кількістю порушень, від захворювань, що відносно не загрозливі для життя, таких як псоріаз, до вкрай вірулентних захворювань, таких як гліобластома (рак головного мозку). Протеїнкінази є важливим класом мішеней терапевтичної модуляції (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

Суттєво, що атипичне фосфорилювання та/або експресія білків часто виявляються однією з причин аномального поділу клітини, метастазування й виживаності клітини при раку. Порушену регуляцію та/або експресію різних кіназ, включаючи АКТ, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 й GSK3, а також велику кількість інших, прямо пов'язують із раковими захворюваннями.

Протеїнкінази включають два класи: протеїнтирозинкінази (PTK) і серинтреонінкінази (STK). Ферменти протеїнкінази В/Акт являють собою групу серин/треонінкіназ, експресія яких підвищена в різних видах злоякісних пухлин у людини. Однією з найбільш охарактеризованих мішеней ліпідних продуктів PI3K є серин/треонінкіназа Akt масою 57 КД, розташована після PI3K на шляху передачі сигналу (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183). Akt є гомологом протоонкогену v-акт швидко трансформуючого ретровірусу AKT8 людини. Через високу гомологію послідовностей із протеїнкіназами А й С Akt також називають протеїнкіназою В (PKB), а також родинною А й С (RAC). Відомі три ізоформи Akt, що позначаються Akt1, Akt2 й Akt3, що мають загальну гомологію 80 % (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li et al (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; WO 2005/113762). Ізоформи Akt мають загальну структуру доменів, яка складається з домену гомології Pleckstrin на N-кінці, каталітичного домену кінази, і короткої регуляторної ділянки на C-кінці. Крім того, для Akt2 й Akt3 існують варіанти сплайсування. Після проникнення в клітинну мембрану під дією PtdIns(3,4,5) P3, Akt фосфорилюється (активується) PDK1 на T308, T309 й T305 у випадку ізоформ Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) і Akt3 (PKB γ) відповідно, і на S473, S474 й S472 для ізоформ Akt1, Akt2 й Akt3 відповідно. Зазначене фосфорилювання здійснюється невідомою на даний момент кіназою (попередньо позначеною PDK2), хоча припускають, що в зазначеному процесі можуть відігравати роль PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393), автофосфорилювання (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:8271) та інтегрин-асоційована кіназа (ILK) (Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211). Активация Akt вимагає її фосфорилювання за залишком Ser 473 гідрофобного мотиву C-кінця (Brodbeck et al (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey et al (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi et al (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269). Незважаючи на те, що монофосфорилювання Akt активує кіназу, для максимальної активізації кінази потрібно біс-фосфорилювання.

Вважають, що Akt діє на ракові клітини, придушуючи апоптоз і підсилюючи як ангіогенез, так і поділ (Toker et al. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Експресія Akt підвищена при великій кількості ракових захворювань у людини, включаючи, без обмеження, рак кишечника (Zinda et al (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475), рак яєчника (Cheng et al (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), рак мозку (Haas Kogan et al (1998) *Curr. Biol.* 8:1195), рак легень (Brogard et al (2001) *Cancer Res.* 61:3986), рак підшлункової залози (Bellacosa et al (1995) *Int. J. Cancer* 64:280-285; Cheng et al (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:3636-3641), рак передміхурової залози (Graff et al (2000) *J. Biol. Chem.* 275:24500), і рак шлунку (Staal et al (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037).

Мішень PI3K/Akt/ссавців рапаміцинового (mTOR) шляху досліджували як засіб терапії з використанням низькомолекулярних інгібіторів (Georgakis, G. й Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140; Granville et al (2006) *Clin. Cancer Res.* 12(3):679-689). Інгібування сигналів PI3K/Akt викликає апоптоз і придушує ріст пухлинних клітин, що мають підвищений

рівень Akt (Kim et al (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo et al (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

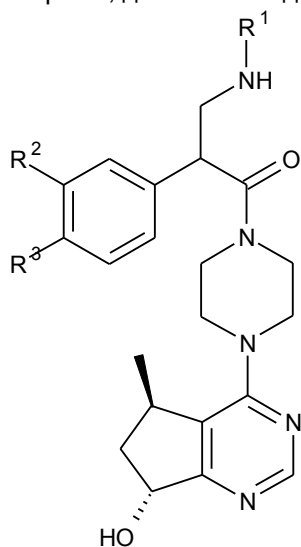
Розробка інгібіторів кіназ, націлених на шляхи з порушеною регуляцією, які у підсумку призводять до захворювання, представляє величезний етичний і комерційний інтерес для медичного й фармацевтичного співтовариства. Сполука, що інгібує (1) поповнення (залучення) Akt у клітинній мембрані, (2) активацію під дією PDK1 або PDK2, (3) фосфорилювання субстрату, або (4) одну з розташованих нижче мішеней Akt, може стати важливим протираковим агентом, який можна застосовувати або як окремий засіб лікування, або в комбінації з іншими припустимими процедурами.

Заявка на патент США 2005/0130954 описує, серед іншого, ряд сполук, що діють як інгібітори АКТ. Зазначені сполуки відмічені як придатні для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак.

Короткий опис винаходу

Згідно із даним винаходом запропонована нова сполука, що інгібує протеїнкінази АКТ. Сполуку згідно із даним винаходом можна застосовувати як терапевтичний агент для лікування захворювань і патологічних станів, які можна лікувати шляхом інгібування протеїнкіназ АКТ.

Зокрема, даний винахід включає сполуки загальної Формули I:



I

та їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^1 , R^2 й R^3 відповідають визначенням, у даній заявці.

Даний винахід також передбачає фармацевтичні композиції, що включають сполуку Формули I, або її енантіомер, сольват, метаболіт або її фармацевтично прийнятні солі або проліки.

Крім того, даний винахід передбачає спосіб лікування захворювань або патологічних станів у ссавців, опосередкованих протеїнкіназами АКТ, що включає введення зазначеному ссавцеві однієї або більше сполук Формули I, або її енантіомера, сольвату, метаболіту, або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків, у кількості, ефективній для лікування або запобігання зазначеного порушення. Патологічні стани, опосередковувані протеїнкіназами АКТ, які можна лікувати способами згідно із даним винаходом, включають, але не обмежені перерахованими: запальні, гіперпроліферативні, серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні та дерматологічні захворювання й порушення.

Крім того, даний винахід передбачає способи інгібування активності протеїнкіназ АКТ у ссавців, що включають введення зазначеному ссавцеві сполуки формули I або її енантіомера, сольвату, метаболіту, або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків в кількості, ефективній для інгібування вироблення протеїнкінази АКТ.

Крім того, даний винахід забезпечує способи інгібування активності протеїнкіназ АКТ, що включають приведення зазначеної кінази в контакт із сполукою формули I.

Сполука згідно із даним винаходом може бути корисною в комбінації з іншими відомими терапевтичними агентами. Отже, даний винахід також передбачає фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули I або її енантіомер, сольват, метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль або проліку, у сполученні із другим терапевтичним агентом.

Даний винахід також передбачає сполуку формули I, та її фармацевтично прийнятні солі для застосування як засобу лікування патологічних станів, опосередковуваних протеїнказами АКТ.

Додатковим аспектом винаходу є застосування сполуки Формули I або її енантіомера, сольвату, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі або проліки, для терапії. Відповідно до одного варіанта реалізації, терапевтичне лікування включає лікування патологічного стану, опосередкованого протеїнказами АКТ.

Даний винахід додатково передбачає набори для лікування захворювання або порушення, опосередкованого протеїнказами АКТ, що включають сполуку формули I або її енантіомер, сольват, метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль або проліку, контейнер, а також, можливо, вкладиш або ярлик з описом способу лікування. Набори можуть додатково включати другу сполуку або склад, що включає другий лікарський агент, придатний для лікування зазначеного захворювання або порушення.

Додатково, згідно із даним винаходом запропоноване застосування сполуки формули I у лікуванні гіперпроліферативного захворювання. В іншому аспекті даного винаходу гіперпроліферативне захворювання являє собою рак.

Цей винахід додатково включає способи приготування, способи розділення, і способи очищення сполук згідно із даним винаходом.

Додаткові переваги й нові ознаки даного винаходу будуть розкриті в нижченаведеному описі, і частково будуть очевидні для фахівця при ознайомленні з нижче наведеним описом, або стануть зрозумілі при здійсненні винаходу. Переваги даного винаходу можуть бути реалізовані й оцінені за допомогою засобів, комбінацій, композицій і способів, конкретно зазначених у формулі винаходу, що додається.

Детальний опис винаходу

Нижче слідує детальний опис конкретних варіантів здійснення даного винаходу, приклади яких проілюстровані в супутніх формулах і структурах. Незважаючи на те, що нижче винахід описаний детально й наведені варіанти його здійснення, варто розуміти, що винахід не обмежується зазначеними варіантами здійснення. Навпаки, винахід включає всі альтернативні варіанти, модифікації й еквіваленти, які можуть бути включені в об'єм даного винаходу, обумовлений формулою. Для фахівця будуть очевидні численні методи й матеріали, аналогічні або еквівалентні описаним тут, які можуть бути застосовані при реалізації даного винаходу на практиці. Даний винахід ніяким чином не обмежений описаними способами й матеріалами. У випадку, якщо один або декілька включених в опис джерел і подібних матеріалів відрізняється або суперечить даному опису, включаючи, але не обмежуючись визначенням термінів, використанням термінів, описаними технічними прийомами тощо, пріоритетне значення має даний опис.

Визначення

У даному описі терміни в однині означають "один або більше".

У даному описі терміни "сполука відповідно до винаходу" "сполука згідно із даним винаходом" й "сполука формули I" включають сполуку формули I та її фармацевтично прийнятні солі.

Фраза "ефективна кількість" означає кількість сполуки, якої, при введенні ссавцеві, який потребує відповідного лікування, достатньо для (i) лікування або запобігання певного захворювання, патологічного стану або порушення, опосередкованого активністю однієї або декількох протеїнказ АКТ, тирозинкіназ, додаткових серин/треонінкіназ, та/або кіназ подвійної специфічності, (ii) ослаблення, зниження виразності або усунення одного або декількох симптомів певного захворювання, патологічного стану або порушення, або (iii) запобігання або вповільнення прояву одного або декількох симптомів певного захворювання, патологічного стану або порушення, описаного тут. У випадку ракового захворювання, ефективна кількість лікарського засобу може знижувати число ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати, і переважно зупиняти) проникнення ракових клітин у периферичні органи; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати, і переважно зупиняти) метастазування пухлини; придушувати, до деякої міри, ріст пухлини; та/або до деякої міри знижувати виразність одного або декількох симптомів, пов'язаних з раковим захворюванням. Лікарський засіб може до деякої міри запобігати росту та/або знищувати існуючі ракові клітини, тобто він може мати цитостатичні та/або цитотоксичні властивості. При лікуванні раку ефективність може бути виміряна, наприклад, на основі оцінки прогресування захворювання в часі (TTP) та/або визначення ступеню відповіді (RR).

Передбачається, що "Лікування" означає принаймні полегшення стану при захворюванні у ссавця, такого як людина, який залежить, щонайменше частково, від активності однієї або

декількох протеїнкіназ АКТ, тирозинкіназ, додаткових серинтреонінкіназ, та/або кіназ подвійної специфічності. Терміни "лікувати" й "лікування" відносяться як до терапевтичного лікування, так і до профілактичних або превентивних мір, метою яких є запобігання або уповільнення (зниження) небажаної фізіологічної зміни або порушення. У рамках даного винаходу, корисні або бажані клінічні результати включають, але не обмежені перерахованими: зняття симптомів, зниження ступеню захворювання, стабілізацію (тобто відсутність погіршень) стану хворого, затримку або уповільнення прогресування захворювання, покращення або тимчасове зниження виразності хворобливого стану, і ремісію (часткову або повну), що визначаються або не визначаються. "Лікування" також може означати продовження тривалості життя в порівнянні з очікуваною тривалістю життя при відсутності лікування. Ті, що потребують лікування включають, тих, що вже мають патологічний стан або розлад, і тих, хто схильний до захворювання, але у кого воно ще не діагностоване; тих, хто потребує модулювання та/або придушення патологічного стану. Терміни "лікувати" й "лікування" включають як превентивне, наприклад, профілактичне, так і паліативне лікування.

Термін "ссавець" у даному описі відноситься до теплокровної тварини, що має, або знаходиться в групі ризику виникнення описаного тут захворювання, і включає, але не обмежений перерахованими: морських свинок, собак, кішок, пацюків, мишей, хом'яків і приматів, включаючи людину.

"Хіміотерапевтичний агент" являє собою хімічну сполуку, придатну для лікування раку поза залежністю від механізму дії. Хіміотерапевтичні агенти включають сполуки, використовувані в "направленій терапії" і звичайній хіміотерапії.

Приклади хемотерапевтичних агентів включають Ерлотиніб (ТАРЦЕБА®, Genentech/OSI Pharm.), Ботрезоміб (БЕЛКАД®, Millennium Pharm.), Фульвестрант (ФАСЛОДЕКС®, AstraZeneca), Сутент (SU11248, Pfizer), Летрозоль (ФЕМАРА®, Novartis), Іматиніб месилат (ГЛІБЕК®, Novartis), РТК787/ZK 222584 (Novartis), Оксалиплатин (Елоксатин®, Sanofi), 5-FU (5-флюороурацил), Лейковорин, Рапаміцин (Сиролімус, РАПАМУН®, Wyeth), Лапатиніб (ТІКЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Лонафарніб (SCH 66336), Сорафеніб (BAY43-9006, Bayer Labs), Іринотекан (КАМПТОЗАР®, Pfizer) і Гефитиніб (ІРЕКА®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), алкілюючі агенти, такі як тіотепа й ЦИТОКСАН® циклоспорамід; алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азіриди, такі як бензодоба, карбокон, метуредоба й уредоба; етиленіміни й метиламеламіни, включаючи альтретамін, триетиленемеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеламін; ацетогеніни (особливо булатацин і булатицінон); камптотетин (включаючи синтетичний аналог топотекан); бріостатин; калістатин; CC-1065 (включаючи його синтетичні аналоги адозелезин, карзелезин і бізелезин); криптофіцини (зокрема криптофіцин 1 і криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 й CB1-TM1); елеутеробін; панкратистатин; саркодиктин; спонгістатин; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфостамід, мехлоретамін, мехлоретамін оксид гідрохлориду, мелфалан, новембіцин, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, іприт урацилу; похідні нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімустин; антибіотики, такі як антибіотики енедину (наприклад, каліхемицин, особливо каліхемицин гама й каліхемицин омега (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, включаючи динеміцин А; біфосфонати, такі як хлодронат; еспераміцин; а також хромофор неокарцинонстатин і родинні хромофори із хромопротеїнів антибіотиків з ряду енедину), аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, детоубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, АДРІАМІЦИН® (доксорубіцин), морфолінодоксорубіцин, ціаноморфолінодоксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин і дезоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини такі як мітоміцин С, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, піроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат й 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметриксат; аналоги пуринів, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідинів, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азаурідин, кармофур, цитарабін, дидезоксиурідин, доксифлурідин, еноцитабін, флоксурідин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; протинадпочечникові засоби, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; поповнювач фолієвої кислоти, такий як флоринова кислота; ацеглатон; глікозид альдофосфамід; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен, едотраксат; дефофамін; демекольцин; діазиквон; ельфторнітин; еліптину ацетат; епотілон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина;

лентинан; лонідаїнін; майтансиноїди, такі як майтанзин й ансамітоцин; мітагуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK® комплекс полісахаридів (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофіран; спірогерманійум; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; трихотецини (особливо токсин Т-2, веракурин А; рорідин А й ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксоїди, наприклад ТАКСОЛ® (паклітаксель; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАН™ (без кремофора); сформовані на альбуміні утворення наночастинок паклітакселю (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), і ТАКСОТЕР® (доксетаксель; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); хлорамбуцил; ГЕМЗАР® (гемцитабін); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрестин; НАВЕЛЬБІН® (вінорельбін); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (КСЕЛОДА®); ібандронат; СРТ-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (DMFO); ретиноїди, такі як ретиноева кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти й похідні будь-якої з перерахованих вище сполук.

Також у визначення "хіміотерапевтичний агент" включені: (i) антигормональні агенти, що регулюють або інгібують дію гормонів на пухлині, такі як антиестрогени й вибіркові модулятори рецепторів естрогену (SERMs), включаючи, наприклад, тамоксифен (у т.ч. НОЛВАДЕКС®; цитрат тамоксифену), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і ФАРЕСТОН® (цитрат тореміфіну); (ii) інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, що регулює вироблення естрогену в надниркових, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглютетимід, МЕГЕЙС® (ацетат мегестролу), АРОМАЗИН® (ексеместан; Pfizer), форместаїн, фадрозол, РІВІКОР® (ворозол), ФЕМАРА® (летрозол; Novartis), і АРІМІДЕКС® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гoserelin; а також троксацитабін (аналог 1-3-діоксолан нуклеозид цитозину); (iv) інгібітори протеїнкінази; (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антизначеннєві олігонуклеотиди, зокрема, що інгібують експресію генів у сигнальних шляхах, пов'язаних з аномальним поділом клітини, такі як, наприклад, РКС-альфа, Ralf й H-Ras; (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, АНГІОЗІМ®) й інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як вакцини генної терапії, наприклад, АЛОВЕКТИН®, ЛЕЙВЕКТИН® і ВАКСИД®; ПРОЛЕЙКІН® rIL-2; інгібітор топоізомерази 1, такий як ЛУРТОТЕКАН®; АБАРЕЛІКС® gmRH; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); і (x) фармацевтично прийнятні солі, кислоти й похідні будь-якої з вищевказаних сполук.

Також у визначення "хіміотерапевтичні агенти" включені терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); цетуксимаб (ЕРБІТУКС®, Imclone); панітумумаб (БЕКТИБІКС®, Amgen), ритуксимаб (РІТУКСАН®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (ОМНІТАРГ®, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тоситумумаб (Bexxar, Corixa), і кон'югат антитіла з лікарським засобом, гемтузумаб озогаміцин (МІЛОТАРГ®, Wyeth).

Гуманізовані моноклональні антитіла, що мають терапевтичний потенціал як хіміотерапевтичні агенти у комбінації з інгібіторами РІЗК згідно із даним винаходом, включають: алемтузумаб, аполізумаб, аселізумаб, атлізумаб, бапінеузумаб, бевацизумаб, біватузумаб, мертанзин, кантузумаб мертанзин, цеделізумаб, цертолізумаб пеголь, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фелвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб озогаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лінтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, ноловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб, реслізумаб, ресивізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сибротузумаб, сиплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадокізумаб, талізумаб, тефібазумаб, токілізумаб, торалізумаб, трастузумаб, тукутузумаб целмолейкін, тукуситузумаб, умавізумаб, уртоксазумаб й візілізумаб.

Інгібітори акт

Запропоновані сполуки Формули I можуть бути застосовані для інгібування протеїнкіназ АКТ. Такі сполуки можна застосовувати як терапевтичний агент у лікуванні захворювань, які, можна лікувати шляхом інгібування сигнального шляху протеїнкінази АКТ, а також шляхів рецепторних тирозинкінази й серин/треонінкінази.

Зокрема, виявлено, що сполуки Формули I, які містять 7-гідроксигрупу на циклопенту[д]піримідині, мають щонайменше в 50 раз більшу селективність відносно АКТ у порівнянні із протеїнкіназою А (РКА). Наприклад, щонайменше в 100 раз, і як ще один приклад,

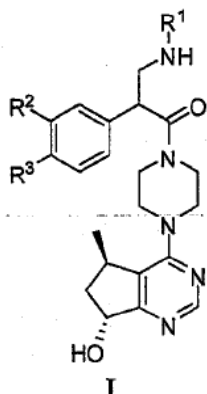
щонайменше в 150 раз більш селективні відносно АКТ у порівнянні з РКА. Селективність, що перевищує селективність до РКА є переважною, оскільки РКА бере участь у багатьох клітинних процесах, важливих для нормального функціонування й фізіології багатьох типів клітин. Крім того, припускають, що інгібування РКА не сприяє антипроліферативним і проапоптотичним

ефектам інгібування АКТ. Таким чином, інгібування РКА може призводити до небажаних явищ, не асоційованих з інгібуванням АКТ, без здійснення корисного модифікування захворювання, характерного для інгібування АКТ.

Сполуки Формули I, можна також застосовувати як інгібітори тирозинкіназ, а також серин- і

треонінкіназ, на додаток до інгібування АКТ.

У цілому, один аспект даного винаходу відноситься до сполук Формули I:



та їхніх фармацевтично прийнятних солей, причому:

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, що містить одне заміщення OH ;

R^2 являє собою водень або F ; і

R^3 являє собою Cl або CF_3 .

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, що містить одне заміщення OH .

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^1 являє собою C_4 алкіл, що містить одне заміщення OH . Відповідно до певних варіантів реалізації, R^1 являє собою $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^1 являє собою $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^2 являє собою водень.

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^2 являє собою F .

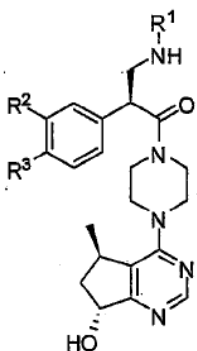
Відповідно до певних варіантів реалізації, R^3 являє собою Cl .

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^3 являє собою CF_3 .

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^2 являє собою водень, а R^3 являє собою Cl .

Відповідно до певних варіантів реалізації, R^2 являє собою F , а R^3 являє собою CF_3 .

Відповідно до додаткових варіантів реалізації, сполука Формули I, має структуру відповідно до Формули II:



причому R^1 , R^2 й R^3 відповідають визначенням, що дані у цій заявці.

Сполуки Формули I, також включають і солі (у т.ч. фармацевтично прийнятні солі) таких сполук.

Фраза "фармацевтично прийнятні" вказує на те, що речовина або сполука хімічно та/або токсикологічно сумісна з іншими інгредієнтами, що входять до складу, та/або з ссавцем, якого лікують зазначеним засобом.

Додатково, сполука згідно із даним винаходом може утворювати сіль. Приклади солей включають солі, одержувані шляхом здійснення взаємодії сполук згідно із даним винаходом з органічною або неорганічною кислотою, або неорганічною основою; подібні солі включають, але не обмежені перерахованими: сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрогенфосфати, дигідрогенфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати й манделати. Оскільки одна сполука згідно із даним винаходом може включати більше ніж одну кислоту або лужну групу, сполуки згідно із даним винаходом можуть включати одинарні, подвійні й потрійні солі в одній сполуці.

У деяких варіантах виконання винаходу, сіль є "фармацевтично прийнятною сіллю", яка включає, якщо не зазначено інше, солі, що зберігають біологічну ефективність відповідної вільної кислоти або основи конкретної сполуки, а зазначені солі не є біологічно (або інакше) небажаними.

Сполуки Формули I також включають інші солі, які не обов'язково є фармацевтично прийнятними, і які можуть бути придатні як проміжні речовини для приготування та/або очищення сполук Формули I, та/або розділення енантіомерів сполук Формули I.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки згідно із даним винаходом, які ідентичні зазначеним тут, за винятком, коли один або декілька атомів замінені на атоми, що мають атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа відповідних атомів, які зазвичай зустрічаються в природі. Всі ізотопи будь-якого конкретного атома або елемента, а також їхнє застосування, відповідно вважаються такими, що відносяться до сполук згідно із даним винаходом. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки згідно із даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору і йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I й ^{125}I . Конкретні мічені ізотопами сполуки згідно із даним винаходом (наприклад, мічені ^3H й ^{14}C) можна використовувати при аналізі розподілу сполуки та/або субстрату в тканинах. Тритієві (тобто ^3H) ізотопи й ізотопи вуглецю-14 (тобто ^{14}C) корисні завдяки легкості їхнього приготування й детектування. Крім того, заміна атомів на більш важкі ізотопи, такі як дейтерій (тобто ^2H), може забезпечити певні терапевтичні переваги, обумовлені більшою метаболічною стабільністю (тобто збільшеним періодом напіврозпаду, або більш низьким необхідним дозуванням), і з цієї причини заміна може бути переважною в деяких ситуаціях. Позитронно-активні ізотопи, такі як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C й ^{18}F можна застосовувати в дослідженнях, здійснюваних за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для вивчення заповнення рецепторів субстрату. Мічені ізотопами сполуки згідно із даним винаходом можуть бути приготовані по суті за допомогою процедур, аналогічних аналізом у Схемах та/або Прикладах, викладених нижче, шляхом заміни не міченого ізотопом реагента на мічений ізотопом реагент.

Синтез сполук формули I

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути синтезовані з використанням шляхів синтезу, які включають процеси, аналогічні широко відомим у хімічній галузі, зокрема, у світлі наведеного нижче опису. Вихідні матеріали зазвичай можна придбати в комерційних джерелах, таких як Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), або вони можуть бути легко приготовлені з використанням методів, добре відомих фахівцям (наприклад, приготовлені методами, суть яких описана в Louis F. Fieser, Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включаючи додаткові матеріали).

Сполуки Формули I, можна готувати окремо або як бібліотеку сполук, що містить щонайменше 2, наприклад, 5-1000 сполук, або 10-100 сполук. Бібліотеки сполук Формули I можна приготувати за допомогою комбінаторного підходу "розділення й змішування" або за допомогою множинного паралельного синтезу із застосуванням або рідкофазної, або твердофазної хімії, за допомогою процедур, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Так, відповідно до додаткового аспекту винаходу запропонована бібліотека сполук, що включає щонайменше 2 сполуки Формули I, або їх солі.

При приготуванні сполук формули I, може бути необхідний захист різних функціональних груп (наприклад, первинних або вторинних амінів тощо) проміжних речовин. Необхідність у подібному захисті може варіюватися залежно від природи функціональної групи й умов методів приготування. Підходящі групи-амінопротектори (NH-Pg) включають ацетил, трифторацетил, t-

бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-фторенілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Необхідність у подібному захисті може бути легко визначена фахівцем. Загальний опис захисних груп та їхнє використання, можна знайти в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

5 Методи розділення

При використанні будь-якого з методів синтезу для приготування сполук формули I може бути бажаним відокремити продукти реакції один від одного та/або від вихідних матеріалів. Бажані продукти кожного етапу або ряду етапів розділяють та/або очищають до бажаного ступеню гомогенності за допомогою широко відомих у даній галузі прийомів. Зазвичай подібне розділення містить у собі багатофазне екстрагування, кристалізацію з розчину або суміші розчинів, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яку кількість методів, у т.ч., наприклад: хроматографію зі зверненою фазою й нормальною фазою; ексклюзійну хроматографію; іонообмінну хроматографію; методи й пристрої для рідинної хроматографії високого, середнього й низького тиску; малооб'ємну аналітичну хроматографію; псевдорухомиий шар ("SMB") і препаративну тонкошарову або товстошарову хроматографію, а також методи малооб'ємної тонкошарової й флеш-хроматографії.

Інша група способів розділення включає обробку реакційної суміші реагентом, обраним з метою зв'язування бажаного продукту, або забезпечення можливості розділення непрореагованого вихідного матеріалу, побічного продукту реакції, й подібним іншим способом. Подібні реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні речовини тощо. Крім того, реагенти можуть являти собою кислоти у випадку, якщо матеріал є основою, основи у випадку, якщо матеріал є кислотою, едальні реагенти, такі як антитіла, що зв'язують білки, окремі хелатори, такі як краун-ефіри, реагенти виділення іонів рідина-рідина ("LIX") тощо.

Вибір підходящих способів розділення залежить від природи використовуваних матеріалів. Наприклад, температура кипіння й молекулярна маса мають значення при дистиляції й сублімації, наявність або відсутність протилежних функціональних груп мають значення при хроматографії, стабільність матеріалів у кислому й лужному середовищі мають значення при багатофазному екстрагуванні тощо. Фахівцеві буде неважко вибрати способи, за допомогою яких можна з найбільшою ймовірністю досягти бажаного розділення.

Суміші діастереомерів можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх базових фізико-хімічних відмінностей методами, добре відомими фахівцеві, такими як хроматографія та/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення суміші енантіомерів у суміш діастереоізомерів шляхом реакції з підходящою оптично активною сполукою (наприклад, хіральним допоміжним агентом, таким як хіральний спирт або хлорид кислоти Мошера), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізу) окремих діастереоізомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, деякі сполуки згідно із даним винаходом можуть бути атропоізомерами (наприклад, заміщені біарили), і вважаються частиною даного винаходу. Енантіомери також можуть бути розділені за допомогою колонки хіральної ВЕРХ.

Окремий стереоізомер, наприклад, енантіомер, по суті вільний від свого стереоізомера, може бути одержаний шляхом розділення рацемічної суміші з використанням такого методу, як утворення діастереомерів при використанні оптично активних розділяючих агентів (Eliel, E. й Wilen, S. *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук згідно із даним винаходом можуть бути розділені й виділені будь-яким підходящим методом, включаючи: (1) утворення іонних діастереоізомерних солей з хіральними сполуками, і розділення шляхом фракційної кристалізації або інших методів, (2) утворення діастереоізомерних сполук із хіральними реагентами, використовуваними для одержання похідних, розділення діастереомерів, і перетворення в чисті стереоізомери, і (3) розділення по суті чистих або збагачених стереоізомерів напряду в хіральних умовах. Див.: *"Drug Stereochemistry, Analytical Methods й Pharmacology"*, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

При використанні методу (1), діастереоізомерні солі можуть бути одержані шляхом реакції енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін) тощо, з асиметричними сполуками, що працюють як кислоти, такими як карбонова кислота й сульфонова кислота. Діастереоізомерні солі можуть бути розділені шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. При розділенні оптичних ізомерів аміносполук, додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорсульфонова кислота, винна кислота, мигдальна кислота, або молочна кислота, може

призвести до утворення діастереоізомерних солей.

В іншому варіанті, відповідно до методу (2), субстрат, який піддається розділенню, вводять у реакцію з одним енантіомером хіральної сполуки з метою утворення пари діастереоізомерів (E. й Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322).

- 5 Діастереоізомерні сполуки можуть бути одержані шляхом реакції асиметричних сполук із енантіомерно чистими хіральними реагентами, використовуваними для одержання похідних, таких як похідні ментилу, з наступним розділенням діастереоізомерів, і гідролізом з одержанням чистого або збагаченого енантіомеру. Метод визначення оптичної чистоти містить у собі приготування складних хіральних ефірів, таких як складний ефір ментилу, наприклад, (-)ментилхлорформіат, у присутності основи, або складного ефіру Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенілацетат (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165) рацемічної суміші, і аналіз спектра ^1H ЯМР на наявність двох атропізомерних енантіомерів або діастереоізомерів. Стабільні діастереоізомери атропізомерних сполук можуть бути розділені й виділені за допомогою хроматографії зі зверненою фазою й нормальною фазою, після застосування методів розділення атропізомерних нафтілізохінолінів (WO 96/15111). При використанні методу (3), рацемічна суміш двох енантіомерів може бути розділена за допомогою хроматографії з використанням хіральної нерухомої фази ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman й Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можуть бути розділені за допомогою методів, використовуваних для розділення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, наприклад, оптичним обертанням або круговим дихроїзмом.

Способи лікування сполуками формули I

- Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати як профілактичні або терапевтичні агенти для лікування захворювання або порушень, опосередковуваних модуляцією або регуляцією протеїнкіназ АКТ, тирозинкіназ, додаткових серин/треонінових кіназ та/або кіназ із подвійною специфічністю. Опосередковувані протеїнкіназою АКТ патологічні стани, які можна лікувати у відповідності зі способами відповідно до винаходу, включають без обмеження запальні, гіперпроліферативні, серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні й дерматологічні захворювання й порушення.

- В одному варіанті здійснення, зазначену фармацевтичну композицію застосовують для лікування гіперпроліферативних розладів, включаючи ракові захворювання наступних категорій: (1) Серця: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдіоміосаркома, ліпосаркома), міксома, рабдіоміома, фіброма, ліпома й тератома; (2) Легень: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома, недрібноклітинний рак легень, дрібноклітинний рак легень; (3) Шлунково-кишкового тракту: рак стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкого кишечника (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Карпозі, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстого кишечника (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома); (4) Сечостатевого тракту: рак нирок (аденокарцинома, пухлина Вільмса [нефробластома], лімфома, лейкемія), сечового міхура й уретри (плоскоклітинна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), простати (аденокарцинома, саркома), яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріокарцинома, саркома, карцинома гіюсних клітин, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); (5) Печінки: гепатома (карцинома клітин печінки), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, аденома клітин печінки, гемангіома; (6) Кістяка: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитом, хондросаркома, саркома Юінга, злоякісна лімфома (ретикулоклітинна саркома), множинна мієлома, злоякісна гігантоклітинна хордома, остеохондром (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеїд-остеома й гігантоклітинні пухлини; (7) Нервової системи: рак черепа (остеома, гемангіома, гранулома, ксантома, деформуючий остоз), м'яких мозкових оболонок (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитом, медулобластома, гліома, епендімома, гермінома [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, уроджені пухлини), спинного мозку (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома); (8) Гінекологічні: рак матки (ендометріальна карцинома), шийки матки (карцинома шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників [серозна цистаденокарцинома, муцинозна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома],

пухлини зернистих клітин, пухлини клітин Сертолі-Лейдига, дісгермінома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, ботриоїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), фалопієвих труб (карцинома); (9) Гематологічні: рак крові (мієлоїдна лейкемія [гостра й хронічна], гостра лімфобластична лейкемія, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативний синдром, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, не-ходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; (10) Шкірні: меланома на пізній стадії, злоякісна меланома, карцинома базальних клітин, плоскоклітинна карцинома, саркома Карпозі, диспластія родимок, ліпома, ангиома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; (11) Наднирковиків: нейробластома; (12) Молочної залози: метастази раку молочної залози; аденокарцинома молочної залози; (13) Товстої кишки; (14) Ротової порожнини; (15) Лейкоз ворсистих клітин; (16) Голови й шиї; (17) та інші, включаючи резистентне метастазування; саркому Карпозі; синдром Банаян-Зонана; і хворобу Каудена або хворобу Лерміта-Дуклоса, а також інші гіперпроліферативні порушення.

Сполуки й способи згідно із даним винаходом, також можуть бути використані при лікуванні захворювань і патологічних станів, таких як ревматоїдний артрит, остеоартрит, хвороба Хрона, ангиофіброма, захворювання очей (наприклад, васкуляризація сітківки, діабетична ретинопатія, вікова дегенерація жовтої плями, дегенерація жовтої плями тощо), множинний склероз, ожиріння, хвороба Альцгеймера, рестеноз, аутоімунні захворювання, алергія, астма, ендометріоз, атеросклероз, стеноз венозного трансплантата, періаностоматичний стеноз протетичного трансплантату, гіперплазія простати, хронічні обструктивні легеневі захворювання, псоріаз, інгібування нейрологічних пошкоджень через відновлення тканин, формування рубцевої тканини (може також допомагати при загоєнні ран), множинний склероз, запальні захворювання кишечника, інфекції, зокрема, бактеріальні, вірусні, ретровірусні або паразитарні інфекції (завдяки посиленню апоптозу), захворювання легень, новоутворення, хвороба Паркінсона, відторгнення трансплантату (діє як імунодепресант), септичний шок тощо.

Відповідно, ще один аспект даного винаходу відноситься до способу лікування захворювань або патологічних станів, опосередковуваних протеїнказами АКТ, у ссавців, що включає введення зазначеному ссавцеві однієї або більше сполук Формули I, або їх фармацевтично прийнятної солі або проліки в кількості, ефективній при лікуванні або профілактиці зазначеного порушення.

Кількість сполуки формули I, яка буде відповідати подібній кількості, варіюють залежно від таких факторів, як конкретна сполука, тяжкість захворювання і його небезпека, і характеристики (наприклад, вага) ссавця, який потребує лікування, але тим не менше, може бути встановлена фахівцем у звичайному порядку.

Даний винахід також передбачає сполуку формули I для застосування в лікуванні патологічних станів, опосередковуваних протеїнказами АКТ.

Додатковим аспектом винаходу є застосування сполук Формули I, для приготування лікарського препарату для терапії, такої як лікування або профілактика патологічних станів, опосередкованих протеїнказами АКТ.

Комбінована терапія

Сполука згідно із даним винаходом, може бути використана в комбінації з одним або декількома додатковими лікарськими засобами, як описано нижче. Дозування другого лікарського засобу може бути відповідним чином обране на основі дозування, використовуваного в клініці. Співвідношення між сполукою згідно із даним винаходом й другим лікарським засобом може бути визначене відповідно до суб'єкта, якому вводять засіб, цільового захворювання, клінічного стану, характеру комбінації, й інших факторів. У випадку, якщо суб'єктом, якому вводять засіб, є людиною, другий лікарський засіб може бути використаний, наприклад, у кількості від 0.01 до 100 частин за масою на частину до маси сполуки згідно із даним винаходом.

Друга сполука комбінованого фармацевтичного складу або режим дозування переважно здійснює дію, що доповнює сполуку згідно із даним винаходом, таким чином, що сполуки не здійснюють одна на одну негативного впливу. Подібні лікарські засоби, відповідно, присутні в кількостях, що є ефективними для досягнення поставленої мети. Відповідно, згідно ще одному аспекту даного винаходу запропонована композиція, що включає сполуку згідно із даним винаходом в комбінації із другим лікарським засобом, описаним у даному тексті.

Сполука згідно із даним винаходом й додатковий фармацевтично активний агент або агенти можна вводити разом, у виді єдиної фармацевтичної композиції, або окремо, і у випадку, якщо агенти вводять окремо, введення можна здійснювати одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Подібне послідовне введення можна здійснювати на короткому або тривалому

проміжку часу. Кількість сполуки згідно із даним винаходом й другий агент або агенти, і відносний час введення вибирають таким чином, щоб досягти бажаного комбінованого терапевтичного ефекту.

Комбінована терапія може забезпечити ефект "синергії" і виявитися "синергетичною", тобто ефект, досягнутий при спільному використанні активних інгредієнтів, вище, ніж сума ефектів, одержуваних при використанні даних сполук окремо. Синергетичний ефект може бути одержаний, якщо активні інгредієнти: (1) комбінують, і вводять або доставляють одночасно у виді комбінованої лікарської форми, (2) доставляють по черзі або паралельно у виді різних складів; або (3) при іншому режимі введення. При почерговій доставці синергетичний ефект може бути одержаний, якщо сполуку вводять або доставляють у певній послідовності, тобто шляхом різних ін'єкцій в окремих шприцах. У цілому, при терапії, що чергується, ефективні дози кожного з активних інгредієнтів вводять у певній послідовності, тобто серіями, а при комбінованій терапії, ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять разом.

Шляхи введення

Сполуки відповідно до винаходу, можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для лікування конкретного патологічного стану. Підходящі шляхи включають оральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрім'язовий, внутрішньовенний, внутріартеріальний, внутрішкірний, інтратекальний й епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, локальний (включаючи трансбукальний і під'язичний), вагінальний, внутрічеревний, внутрілегеневий й інтраназальний. Потрібно відзначити, що переважний спосіб може варіюватися в залежності, наприклад, від стану реципієнта. Якщо сполуку вводять перорально, вона може бути виготовлена у виді пігулки, капсули, таблетки тощо, з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем. Якщо сполуку вводять парентерально, вона може бути виконана у фармацевтично прийнятному парентеральному носії, і у виді складу для ін'єкцій у лікарській формі, як детально описано нижче.

Фармацевтичні склади (лікарські форми)

Для застосування сполуки згідно із даним винаходом для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, включаючи людину, вона зазвичай виконана у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою у формі фармацевтичної композиції. Відповідно до даного аспекту цього винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає сполуку згідно із даним винаходом. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає сполуку формули I разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом виготовляють, дозують і вводять відповідно до медичної практики стосовно кількості, концентрації, режиму прийому, курсу лікування, носія й шляху введення. Фактори, які необхідно враховувати в даному контексті, включають: конкретне порушення, яке лікують, конкретного ссавця, якого лікують, клінічний стан конкретного пацієнта, причину порушення, місце введення агента, шлях введення, режим введення, та інші фактори, відомі медичним працівникам. Терапевтично ефективна кількість сполуки, яку вводять, залежить від зазначених факторів, і є мінімальною кількістю, необхідною для запобігання, зниження виразності або лікування порушення. Сполука згідно із даним винаходом зазвичай виконана у виді дозованої лікарської форми, щоб забезпечити легко контрольоване дозоване введення лікарського засобу, і прийнятність запропонованого режиму прийому для пацієнта.

Композиція згідно із даним винаходом переважно стерильна. Зокрема, засоби, що вводять *in vivo*, повинні бути стерильними. Подібна стерилізація легко досягається, наприклад, шляхом фільтрації через стерильні фільтраційні мембрани. Сполуку зазвичай можна зберігати у твердому виді, у виді ліофілізованого складу або у виді водного розчину.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки, згідно із даним винаходом, можуть бути приготовлені з урахуванням різних шляхів і типів введення. Наприклад, сполука згідно із даним винаходом, що має достатній ступінь чистоти, може за бажанням бути змішана з фармацевтично прийнятними розріджувачами, носіями, наповнювачами або стабілізаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16-е видання, Osol, A. Ed.), приготувана у формі ліофілізованої композиції, меленого порошку або водного розчину. Склад може бути приготовлений шляхом змішування при кімнатній температурі й підходящому рівні pH, а також при бажаному ступені чистоти, з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, в обраних дозах і концентраціях, що не є токсичними для реципієнта. Рівень pH композиції залежить головним чином від конкретного способу застосування й концентрації сполуки, але може варіювати від приблизно 3 до приблизно 8. Склад в ацетатному буфері при pH 5 є підходящим варіантом здійснення. Композиції можуть бути приготовлені з використанням відомих процедур

розчинення й змішування. Наприклад, партію лікарської речовини (тобто сполуки згідно із даним винаходом або стабілізованої форми сполуки (наприклад, комплекс із похідним циклодекстрину або іншим відомим комплексоутворюючим агентом)) розчиняють у підходящому розчиннику за наявності одного або декількох наповнювачів.

5 Конкретний використовуваний носій, розріджувач або наповнювач залежить від засобів і мети, для досягнення якої використовується сполука згідно із даним винаходом. Розчинники зазвичай вибирають на основі розчинників, які фахівці вважають безпечними (GRAS) для введення ссавцеві. У цілому, безпечними розчинниками називають нетоксичні водні розчинники, такі як вода та інші нетоксичні розчинники, розчинні у воді або такі, що змішуються з водою.

10 Підходящі водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, PEG 400, PEG 300) тощо, а також їх суміші. Прийнятні розріджувачі, носії, наповнювачі й стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях, і включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту й метіонін; консерванти (такі як хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; феноловий, бутиловий або бензиловий спирт; парабени алкілів, такі як парабен метилу або пропілу; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; і m-крезол); поліпептиди

15 низької молекулярної маси (менше приблизно 10 залишків); білки, такі як серумальбумін, желатин, або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди й інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелуючі агенти, такі як ЕДТА; цукри, такі як сахароза, манітол, трегалоза або сорбітол; солеформуєчі протиіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, цинкопротеїнові комплекси); та/або неіонні сурфактанти, такі як TWEENTM PLURONIC^{STM}, або поліетиленгліколь (PEG). Композиції можуть також включати

20 один або декілька стабілізуючих агентів, сурфактантів, змочувальних агентів, змазувальних агентів, емульгаторів, суспендуєчих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, глідантів, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматизуючих агентів, смакових добавок й інших відомих добавок для зручної форми композиції (тобто сполуки згідно із даним винаходом або фармацевтичної композиції на її основі), або допомоги при виробництві

30 фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу). Активні фармацевтичні інгредієнти також можуть бути залучені в мікрокапсули, приготовлені, наприклад, методом консервації або шляхом міжфазної полімеризації, наприклад, гідроксиметилцелюлози або желатинових мікрокапсул, і мікрокапсул з полі-(метилметакрилату) відповідно, у колоїдних системах доставки (наприклад, ліпосомах, альбумінових мікросферах, мікроемульсіях, наночастинках і

35 нанокапсулах) або в макроемульсіях. Подібні технології описані в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). "Ліпосома" являє собою маленький пухирець, що складається з різних типів ліпідів, фосфоліпідів та/або поверхнево-активної речовини, який можна використовувати для доставки лікарського засобу (такого, як сполука формули I й, можливо, додатковий терапевтичний агент) в організм ссавця. Компоненти ліпосоми зазвичай

40 мають двошарову структуру, подібну за організацією ліпідів у біологічних мембранах.

Із сполук згідно із даним винаходом можуть бути приготовлені форми уповільненого вивільнення. Підходящі приклади форм уповільненого вивільнення включають напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку формули I, де зазначені матриці виконані у виді виробу, що має певну форму, наприклад, плівки або мікрокапсули. Приклади

45 матеріалів матриць уповільненого вивільнення включають поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксиетилметакрилат) або полівініловий спирт, полілактиді (Патент США № 3,773,919), сополімери L-глутамінової кислоти й гамаетил-L-глутамат, етиленвінілацетат, що не розкладається, сополімери молочної кислоти-гліколевої кислоти, що розкладаються, такі як LUPRON DEPOTTM (ін'єкуємі мікросфери, виконані із сополімера молочної кислоти-гліколевої

50 кислоти й лейпролід ацетату), і полі-D-(-)-3-гідроксимасляна кислота.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно із даним винаходом, можуть бути виконані у формі стерильного ін'єкуємого складу, такого як стерильна суспензія для ін'єкцій у воді або олії. Зазначена суспензія може бути виготовлена за відомими способами з використанням підходящих диспергуючих або змочувальних агентів, а також суспендуєчих

55 агентів, які були зазначені вище. Стерильний склад для ін'єкцій може також являти собою стерильний розчин для ін'єкцій у нетоксичному розріджувачі або розчиннику, придатному для парентерального введення, такий як розчин в 1,3-бутандіолі, або може бути приготовлений у виді ліофілізованого порошку. Деякі із прийятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані для зазначеної мети: вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію.

60 Крім того, як розчинник або суспендуєче середовище можуть бути використані стерильні

нелетучі олії. З цією метою може бути використана будь-яка легка нелетуча олія, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, також можуть бути використанні в приготуванні складів для ін'єкцій.

Композиції, що підходять для парентерального введення, включають водні й неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики, і розчинені речовини, які забезпечують ізотонічність складу із кров'ю бажаного реципієнта; а також водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати агенти для суспендування й загусники.

Композиції згідно із даним винаходом можуть також бути виконані у формі, що підходить для перорального введення (наприклад, у виді таблеток, пастилок, твердих або м'яких капсул, водних або олійних суспензій, емульсій, дисперсних порошоків або гранул, сиропів або еліксирів), для зовнішнього застосування (наприклад, у виді кремів, мазей, гелів, або водних або олійних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у виді пилоподібного порошку або рідкого аерозолі), або для введення шляхом інсуфляції (наприклад, у виді пилоподібного порошку).

Підходящі фармацевтично прийнятні наповнювачі для композиції у формі таблетки включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулюючі речовини й дезінтегруючі речовини, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, такі як крохмаль; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл р-гідроксибензоат, і антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Склади у формі таблеток можуть бути глазуrowаними або неглазуrowаними, або, для зміни швидкості їх розпаду й наступного усмоктування активного інгредієнта в шлунково-кишковому тракті, або для підвищення їхньої стабільності та/або покращення зовнішнього виду; у будь-якому разі можуть бути використані глазуруючі агенти і процедури, відомі науці.

Композиції для перорального введення можуть бути виконані у формі твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у виді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або олією, такою як арахісова олія, рідкий парафін або маслинова олія.

Водні суспензії зазвичай містять активний інгредієнт у виді тонкодисперсного порошку разом з одним або декількома суспендуючими агентами, такими як натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і гуміарабік; диспергуючими або змочувальними агентами, такими як лецитин або продукти конденсації оксиду алкілену з жирними кислотами (наприклад, поліоксетилеи стеарат), або продукти конденсації оксиду етилену із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксикетанол, або продукти конденсації оксиду етилену з неповними складними ефірами, похідними жирних кислот і гекситолу, такі як поліоксиетиленсорбітолмоноолеат, або продукти конденсації оксиду етилену з неповними складними ефірами, похідними жирних кислот й ангідридів гекситолу, наприклад, поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або декілька консервантів (таких як етил або пропіл р-гідроксибензоат), антиоксидантів (таких як аскорбінова кислота), барвників, смакових добавок, та/або підсолоджувачів (таких як сахароза, сахарин або аспартам).

Олійні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії (такій як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або в мінеральній олії (такій, як рідкий парафін). Олійні суспензії також можуть містити загусник, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як зазначені вище, і смакові добавки можуть бути додані для забезпечення приємного смаку композиції для перорального введення. Зазначені композиції можна консервувати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Сипучі порошки й гранули, що підходять для приготування рідкої суспензії шляхом додавання води, зазвичай містять активний інгредієнт разом з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуючим агентом й одним або більше консервантами. Приклади підходящих диспергуючих або змочувальних агентів наведені вище. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, такі як підсолоджувачі, смакові добавки й барвники.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть також мати форму емульсії типу "олія у воді". Олійна фаза може бути рослинною олією, такою як арахісова олія або маслинова олія, або мінеральною олією, такою як рідкий парафін, або сумішшю будь-яких вищезгаданих олій. Підходящими емульгуючими агентами можуть бути, наприклад, природні

камеді, такі як гуміарабік або трагакантова камедь, фосфатиди, що зустрічаються в природі, такі як соя, лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри, похідні жирних кислот й ангідридів гекситолу (наприклад, сорбітанмоноолеат), і продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів з оксидом етилену, такі як поліоксиетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії також

5 можуть містити підсолоджувачі, смакові добавки й консерванти.

Сиропи й еліксири можуть бути приготовлені з використанням підсолоджувачів, таких як гліцерол, пропіленгліколь, сорбітол, аспартам або сахароза, і також можуть містити засіб, що пом'якшує подразнення, консервант, смакову добавку та/або барвник.

10 Композиції у формі супозиторію можуть бути приготовлені шляхом змішування активного інгредієнта з підходящими недратівними наповнювачами, що знаходяться у твердому стані при кімнатній температурі, і в рідкому стані при температурі прямої кишки, завдяки чому він буде плавитися в прямій кишці, виділяючи лікарський засіб. Підходящі ексципієнти включають, наприклад, какао-олію й поліетиленгліколі. Композиції, що підходять для вагінального введення, можуть мати вид песарію, тампона, крему, гелю, пасти, піни або спрею, що містить на додаток

15 до активного інгредієнта носії, які в даній галузі відомі як придатні.

Композиції для зовнішнього застосування, такі як креми, мазі, гелі й рідкі або олійні розчини або суспензії, можуть у цілому бути одержані шляхом приготування активного інгредієнта в традиційному, придатному для зовнішнього застосування середовищі або розріджувачі, з використанням добре відомих процедур.

20 Композиції для трансдермального введення можуть бути виконані у формі трансдермальних шкірних пластирів, які добре відомі фахівцям.

Композиції, що підходять для внутрілегенового або назального введення, мають розмір часток, наприклад, у межах від 0.1 до 500 мікронів (включаючи розміри часток у межах від 0.1 до 500 мікронів із кроком в, наприклад, 0.5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон тощо), які вводяться шляхом

25 частого вдихання через носовий хід, або шляхом вдихання через рот для доставки в альвеолярні мішечки. Підходящі композиції включають рідкі або олійні розчини активного інгредієнта. Композиції, що підходять для аерозольного введення або введення у виді сухого порошку, можуть бути приготовлені за відомими способами, і можуть доставлятися разом з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, до цього використовувані в ході лікування

30 або профілактики розладів, як описано нижче.

Для використання фармацевтична композиція може бути упакована різними способами, залежно від шляху введення композиції. Наприклад, розповсюджуваний виріб може включати контейнер, у якому розташована фармацевтична композиція у відповідній формі. Підходящі

35 контейнери загальновідомі, й включають матеріали, такі як пляшки (пластикові й скляні), саше-пакети, ампули, пластикові пакети, металеві циліндри тощо. Контейнер також може включати захищені від невмілого використання пристрої для запобігання необережного поводження з вмістом упаковок. Крім того, на контейнері розміщений ярлик, на якому описано вміст контейнера. Ярлик може також містити відповідні попередження. Композиції можуть також бути

40 упаковані в однодозові або багатодозові контейнери, наприклад, герметичні ампули й флакони, і можуть зберігатися в ліофілізованому (сублімованому) стані, коли для здійснення ін'єкції потрібно лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води, безпосередньо перед використанням. Ін'єкційні розчини, що виготовляються для негайного прийому, і суспензії готуються зі стерильних порошків, гранул і таблеток будь-якого описаного вище типу. Переважні лікарські форми являють собою лікарські форми, які містять щоденну дозу або щоденну частину

45 дози, як описано вище, або підходящу частину дози активного інгредієнта.

Винахід також передбачає ветеринарні композиції, що включають принаймні один активний інгредієнт, визначений вище, у комбінації із застосуванням у ветеринарії носієм. Ветеринарні носії являють собою матеріали, використовувані з метою введення лікарського засобу, і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними матеріалами, які в інших випадках є інертними або

50 прийнятними у ветеринарній науці, а також сумісні з активним інгредієнтом. Зазначені ветеринарні композиції можуть бути введені парентерально, орально, або будь-яким іншим бажаним способом.

Кількість сполуки згідно із даним винаходом, комбінованої з одним або декількома ексципієнтами з метою приготування однієї дози лікарського засобу, буде варіюватися залежно

55 від реципієнта, безпеки порушення або патологічного стану, частоти введення, розташування сполуки й вибору лікаря, що приписав дані ліки. В одному варіанті здійснення, підходяща кількість сполуки згідно із даним винаходом вводиться ссавцеві, який має потребу в даній сполуці. В одному варіанті здійснення, введення сполуки здійснюють у кількості від приблизно 0.001 мг/кг ваги тіла до приблизно 60 мг/кг ваги тіла на добу. В іншому варіанті здійснення, введення сполуки відбувається в кількості від 0.5 мг/кг ваги тіла до приблизно 40 мг/кг ваги тіла

60

на добу. У деяких випадках рівень дозування нижче нижнього порога зазначених вище меж може бути більш ніж достатнім, а в інших випадках без яких-небудь несприятливих ефектів можуть бути введені більші дози, якщо зазначені більші дози попередньо розділені на декілька маленьких доз, які вводять протягом доби. Для одержання додаткової інформації про способи введення й дозування, див. главу 25.3 тому 5 видання Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, яке особливо відмічено тут за допомогою посилання.

Предмети виробництва

В іншому варіанті здійснення винаходу представлений готовий виріб, або "набір", що містить матеріали, використовувані для лікування порушень, описаних вище. В одному варіанті здійснення набір включає контейнер, що містить сполуку згідно із даним винаходом. Підходящі контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, блістерну упаковку тощо. Контейнер може бути виконаний з ряду матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер може містити сполуку згідно із даним винаходом, або композицію на її основі, що є ефективною при лікуванні патологічного стану, і може мати стерильний канал доступу (наприклад, контейнер може являти собою пакет із внутрішньовенним розчином або флакон із заглушкою, яку можна проколоти голкою шприца).

Набір може додатково включати ярлик або вкладиш на контейнері або зв'язаний з ним. Термін "вкладиш" використовується для позначення інструкцій, традиційно включених у комерційні упаковки терапевтичних продуктів, які містять інформацію про показання до застосування, використання, дозування, правила прийому, протипоказання та/або попередження, що стосуються використання подібних терапевтичних продуктів. В одному варіанті здійснення, ярлик або вкладиш вказує, що композиція, яка містить сполуку згідно із даним винаходом може бути використана для лікування порушення, опосередкованого, наприклад, кіназою АКТ. Ярлик або вкладиш може також вказувати, що композиція може бути використана для лікування інших розладів.

У певних варіантах виконання, набори підходять для доставки твердих оральних форм сполуки згідно із даним винаходом, таких як таблетки або капсули. Подібний набір переважно включає декілька доз лікарського засобу. Подібні набори можуть включати картку, на якій відображені дози, розташовані в порядку запропонованого використання. Прикладом подібного набору є "блістерна упаковка". Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості, і широко використовуються для упакування доз фармацевтичних композицій. За бажанням, у набір може бути включене нагадування у виді чисел, букв або інших позначень, або вкладиша-календаря для позначення днів режиму лікування, за якими можуть вводитися дози.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, набір може включати (а) перший контейнер із сполукою, що міститься в ньому, згідно із даним винаходом; і (b) другий контейнер з другою фармацевтичною композицією, що міститься в ньому, причому друга фармацевтична композиція містить другу сполуку, придатну для лікування порушення, опосередкованого кіназою АКТ. В іншому варіанті або додатково, набір може додатково включати третій контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWFI), фосфатний буферний розчин, розчин Рінгера й розчин декстрози. Набір може додатково включати інші матеріали, бажані з комерційної й користувальницької точки зору, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки й шприци.

Набір може додатково включати вказівки стосовно введення сполуки згідно із даним винаходом й другої фармацевтичної композиції, у випадку, якщо вона є. Наприклад, якщо набір включає першу композицію, що містить сполуку згідно із даним винаходом й другу фармацевтичну композицію, набір може додатково включати вказівки по одночасному, послідовному або окремому введенню першої й другої фармацевтичної композицій пацієнтові, який має потребу в зазначених композиціях.

У певних інших варіантах виконання, де набір включає композицію згідно із даним винаходом й другий терапевтичний агент, набір може включати контейнер для вмісту компонентів окремо, такий як розділена пляшка, або розділений пакет з фольги, однак, окремі компоненти можуть також знаходитися в одному нерозділеному контейнері. У певних варіантах виконання набір включає вказівки стосовно введення окремих компонентів. Форма набору особливо важлива, коли окремі компоненти вводяться переважно в різних формах (наприклад, орально й парентерально), вводяться на різних тимчасових інтервалах, або якщо титрування окремих компонентів комбінації бажане з погляду лікаря, який приписує його.

Відповідно, ще один об'єкт даного винаходу передбачає набір для лікування захворювання або порушення, опосередкованого кіназою АКТ, де зазначений набір включає а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку згідно із даним винаходом або її

фармацевтично прийнятну сіль; та b) інструкції із застосування.

У деяких варіантах здійснення, набір додатково включає (c) другу фармацевтичну композицію, причому друга фармацевтична композиція містить другу сполуку, придатну для лікування порушення або захворювання, опосередкованого кіназою АКТ. У конкретному варіанті здійснення, що включає другу фармацевтичну композицію, набір додатково включає інструкції з одночасного, послідовного або роздільного введення зазначених перших і другий фармацевтичних композицій пацієнтові, який має в цьому потребу. У деяких варіантах здійснення, зазначені перша й друга фармацевтичні композиції знаходяться в окремих контейнерах. В інших варіантах здійснення, зазначені перша і друга фармацевтичні знаходяться у тому ж самому контейнері

Незважаючи на те, що сполука формули I у першу чергу цінна як терапевтичний агент для ссавців, її також можна застосовувати в будь-якому разі, коли необхідний контроль протеїнкіназ АКТ, тирозинкіназ, додаткових серинтреонінкіназ, та/або кіназ подвійної специфічності. Таким чином, сполуку можна застосовувати як фармакологічний стандарт для використання в сфері розробки нових біологічних тестів і пошуку нових фармакологічних агентів.

Активність сполуки згідно із даним винаходом може бути оцінена шляхом тесту із протеїнкіназами АКТ, тирозинкіназами, додатковими серин/треонінкіназами, та/або кіназами подвійної специфічності *in vitro*, *in vivo* або в клітинній лінії. Дослідження *in vitro* включають дослідження, в яких визначають інгібування активності кіназ. Інші дослідження *in vitro* забезпечують кількісний аналіз здатності інгібітора зв'язувати кінази, яку можна вимірювати або шляхом радіоактивного мічення інгібітора до зв'язування, виділенням комплексу інгібітор/кіназа й визначенням кількості зв'язаних міток, або шляхом проведення конкурентного експерименту, де нові інгібітори інкубують з відомими радіолігандами. Ці й інші підходящі тести *in vitro* і тести в культурах клітин добре відомі фахівцям.

Незважаючи на те, що винахід був описаний і проілюстрований з певним ступенем уточнення, варто розуміти, що даний опис наведений лише як приклад, і що велика кількість змін у комбінаціях і розташуванні частин може бути зроблена фахівцем, не виходячи за рамки об'єму даного винаходу, визначеного в наведеній нижче формулі винаходу.

Біологічні приклади

Тест кінази АКТ-1

Активність сполук, описаних у даному винаході, може бути визначена за допомогою наступного тесту з кіназою, який дозволяє виміряти фосфорилування флуоресцентно-міченого пептиду активної повнорозмірної рекомбінантної АКТ-1 людини шляхом флуоресцентної поляризації з використанням комерційно доступного набору IMAP.

Матеріали для дослідження одержані з повного набору IMAP AKT Assay Bulk Kit, продукт #R8059 від Molecular Devices, Sunnyvale (Каліфорнія, США). Матеріали набору включають реакційний буфер IMAP (5x). Розведений реакційний буфер IMAP 1x включав 10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.1 % БСА, 0.05 % NaN₃. Дитіотреїтол зазвичай додають безпосередньо перед використанням до кінцевої концентрації 1 mM. Також включений зв'язувальний буфер IMAP (5x), і зв'язувальний реагент IMAP. Зв'язувальний розчин готують у виді розчину 1:400 зв'язувального реагенту IMAP у зв'язувальному буфері IMAP 1x.

Флуоресцентно-мічений субстрат АКТ (Crosstide) має послідовність (FI)-GRPRTSSFAEG. Готували вихідний розчин з концентрацією 20 у реакційному буфері IMAP 1x.

Використовували наступні чашки Петрі: Costar 3657 (382, з поліпропілену, з білим V-подібним дном), використовуються для розведення сполуки, і для приготування суміші сполуки й АТФ. Чашка Петрі для аналізу – Packard ProxyPlate™-384 F.

Використовувана АКТ-1 являла собою повнорозмірну рекомбінантну АКТ-1 людини, активовану при PDK-1 і кіназою MAP-2.

Для виконання аналізу готували основні розчини сполук при 10 mM у диметилсульфоксиді ("ДМСО"). Основні розчини й контрольну сполуку послідовно розбавляли в пропорції 1:2 дев'ять раз у ДМСО (10 мкл сполуки + 10 мкл ДМСО) з одержанням серії розведень 50x у бажаному діапазоні дозування. Потім, аліквоти сполук у ДМСО об'ємом 2.1 мкл переносять в чашку Петрі Costar 3657, що містить 50 мкл 10.4 мкМ АТФ в 1x реакційному буфері IMAP, що містить 1 mM дитіотреїтолу. Після ретельного змішування, аліквоти об'ємом 2.5 мкл переносять у чашку Петрі ProxyPlate™-384 F.

Аналіз ініціюють шляхом додавання аліквот розчину, що містить 200 nM флуоресцентно-міченого пептидного субстрату й 4 nM АКТ-1, об'ємом 2.5 мкл. Чашку Петрі піддають центрифугуванню протягом 1 хвилини при 1000 g, і витримують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім, реакцію гасять шляхом додавання 15 мкл зв'язуючого розчину, знову піддають центрифугуванню, і витримують протягом ще 30 хвилин при кімнатній

температурі, після чого аналізують на приладі Victor 1420 Multilabel HTS Counter, налаштованому на вимірювання флуоресцентної поляризації.

Сполуки, описані в Прикладах 1-3, тестували за допомогою описаного вище аналізу й виявили, що вони мають IC50 менше 500 нМ.

5 Приклади приготування

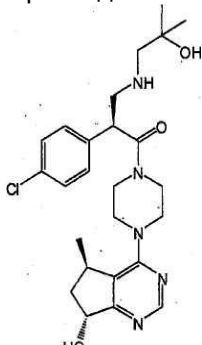
Нижченаведений приклад наведений з метою проілюструвати винахід. Проте, варто розуміти, що даний приклад не обмежує винахід, і є лише прикладом практичного здійснення винаходу. Фахівцеві буде зрозуміло, що хімічні реакції, описані в даному прикладі, можуть бути легко адаптовані для альтернативних способів приготування сполуки згідно із даним винаходом, і входять в об'єм даного винаходу. Наприклад, синтез сполуки згідно із даним винаходом може бути успішно проведений зі змінами, очевидними для фахівця, тобто при відповідному захисті груп, що заважають протіканню реакції, з використанням підходящих реагентів, відмінних від зазначених в описі, відомих у даній галузі, та/або шляхом внесення звичайних змін в умови реакцій. В іншому варіанті, інші реакції, відомі в даній галузі, можуть застосовуватися для приготування сполуки згідно із даним винаходом.

В описаному нижче прикладі всі значення температур наведені в градусах Цельсія, якщо не зазначено інше. Реагенти були придбані у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і були використані без додаткового очищення, якщо не зазначено інше. Тетрагідрофуран ("ТГФ"), дихлорометан ("ДХМ"), толуол і діоксан були придбані у компанії Aldrich в герметичних пляшках, і використані в тому виді, у якому були одержані.

Реакції, описані нижче, зазвичай проводили при позитивному тиску азоту або аргону, або з використанням осушувача (якщо не зазначено інше) у безводних розчинниках, а реакційні сосуди оснащували гумовою мембраною для введення субстратів і реагентів за допомогою шприца. Склотару сушили в печі та/або шляхом теплового сушіння.

¹H ЯМР спектр реєстрували на приладі Varian на частоті 400 МГц. ¹H-ЯМР спектр одержували для розчинів CDCl₃, CD₃OD, D₂O або d₆-DMCO (наведені в мкг/г) з використанням тетраметилсилану (0.00 ppm) або залишкового розчинника (CDCl₃: 7.25 мкг/г; CD₃OD: 3.31 мкг/г; D₂O: 4.79 ppm; d₆-DMCO: 2.50 мкг/г) як контрольного стандарту. Для опису мультиплетів піків використовують наступні аббревіатури: s (синглет), d (дуплет), t (триплет), m (мультиплет), br (широкий), dd (дуплет дуپлетів), dt (дуплет триплетів). Коли наведені константи взаємодії, то вони вказані в Герцах (Гц).

Приклад 1



35 (S)-2-(4-Хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопенту[d]-піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ол

Стадія 1: Метил 2-(4-хлорфеніл)ацетат (36,7 г, 199 ммоль) і параформальдегід (6,27 г, 209 ммоль) розчиняли/суспендували в ДМСО (400 мл) і обробляли NaOMe (537 мг, 9,94 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин, за цей час реакція завершувалася, що визначали за допомогою ТСХ сировини. Реакційну суміш заливали в крижану воду (700 мл; емульсія) і нейтралізували шляхом додавання розчину 1М HCl. Водний шар екстрагували за допомогою етилацетату (3 X), і поєднували органічні речовини. Органічний шар промивали водою (2 X), сольовим розчином (1 X), розділяли, сушили над MgSO₄, фільтрували, і концентрували під вакуумом для одержання необробленого продукту у виді олії. Залишок завантажували на великий фритований фільтр із силікагелем й елюювали з гексанами:етилацетатом 9:1 і потім з гексаном:етилацетатом 1:1 для одержання метил-2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноату у виді олії (39,4 г, 92 %).

Стадія 2: Метил-2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноат (39,4 г, 184 ммоль) розчиняли в DCM (500 мл) і обробляли TEA (64,0 мл, 459 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °C. Розчин потім

повільно обробляли MsCl (15,6 мл, 202 ммоль) і залишали перемішуватися протягом 30 хвилин. Розчин розділяли розчином IN HCl , і водний шар екстрагували один раз в DCM . Об'єднані органічні шари промивали ще раз розчином IN HCl , розділяли, промивали розведеним розчином NaHCO_3 і розділяли. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували під вакуумом для одержання олії, яку завантажували на великий фритований фільтр із силікагелем й елюювали з гексаном:етилацетатом 9:1 для одержання метил 2-(4-хлорфеніл)акрилату у виді олії (30,8 г, 85 %).

Стадія 3: l-Аміно-2-метил-пропан-2-ол (0,408 г, 4,58 ммоль) додавали до розчину метил-2-(4-хлорфеніл)акрилату (0,300 г, 1,52 ммоль) у тетрагідрофурані (3,84 мл). Реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі й одержували неочищений метил-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)пропаноат (436 мг, 100 %). $\text{PX-MS: M+I } 286,5$.

Стадія 4: Калію триметилсиланолат (0,228 г, 1,60 ммоль) додавали до розчину метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)пропаноату (0,436 г, 1,52 ммоль) у тетрагідрофурані (3,5 мл), Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТГФ видаляли при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії з хіральною колонкою для одержання двох продуктів: (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)пропанової кислоти (43 мг, 10,4 %) і (R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)пропанової кислоти (46 мг, 11,2 %). $\text{PX-MS: M+I } 272,5$.

Стадія 5: Етилпулегенат (130 г, 662 ммоль) в етилацетаті (" EtOAc "; 900 мл) охолоджували до -78°C за допомогою бані сухого льоду-ізопропанолу. Цю суміш піддавали озонолізу доти, поки реакційна суміш не ставала фіолетовою. У цей момент, подачу озону припиняли, і реакцію видаляли з бані на сухому льоді. Кисень барботували через реакційну суміш, поки вона не стала жовтою. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, і утворений залишок розчиняли в крижаній оцтовій кислоті (400 мл). Розчин охолоджували до 0°C , і додавали Zn пил (65 г, 993 ммоль) порціями протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 годин, після чого реакційну суміш фільтрували через шар целіту, щоб видалити цинковий пил. Оцтову кислоту нейтралізували до $\text{pH } 7$ за допомогою водного NaOH й NaHCO_3 й екстрагували за допомогою простого ефіру (3×800 мл). Об'єднані органічні речовини висушували сольовим розчином, MgSO_4 і концентрували для одержання (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентункарбоксилату у виді рідини (107 г, 95 %).

Стадія 6: KOH (8,3 г, 147,9 ммоль) у воді (60 мл) додавали до розчину суміші (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентункарбоксилату (20 г, 117,5 ммоль) і тіосечовини (9,2 г, 120,9 ммоль) в етанолі (100 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Після охолодження розчинник видаляли. Утворений залишок нейтралізували концентрованою HCl (12 мл) при 0°C і потім екстрагували за допомогою DCM (3×150 мл). Розчинник видаляли, і утворений залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи гексаном/етилацетатом (2:1) для одержання (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу (12 г, 56 %). $\text{MS (APCI+)} [\text{M+H}]^+ 183$.

Стадія 7: Нікелевий каталізатор Ренея (15 г) і NH_4OH (20 мл) додавали до суспензії (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу (12 г, 65,8 ммоль) у дистильованій воді (100 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім фільтрували. Фільтрат концентрували для одержання (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу (9,89 г, 99 %). $\text{MS (APCI+)} [\text{M+H}]^+ 151$.

Стадії 8 й 9 описані для альтернативного синтезу (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу, починаючи з (R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентункарбоксилату.

Стадія 8: Амонію ацетат (240 г, 3114 ммоль) додавали до розчину (R)-етил-2-метил-5-оксоциклопент-1-енкарбоксилату (106,0 г, 622,8 ммоль) в MeOH (1.2 L). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі й дії азоту протягом 20 годин, і реакція завершувалася, що визначали за допомогою TCX і BEPX . Реакційну суміш концентрували, щоб видалити MeOH . Утворений залишок розчиняли в DCM , промивали H_2O (2 X), сольовим розчином (1 X), висушували (Na_2SO_4), фільтрували, і концентрували для одержання (R)-етил-2-аміно-5-метилциклопент-1-енкарбоксилату (102 г, вихід 97 %) у виді олії. $\text{PX/MS (APCI+)} m/z 170 [\text{M+H}]^+$.

Стадія 9: Розчин, що містить (R)-етил 2-аміно-5-метилциклопент-1-ен-карбоксилат (161,6 г, 955 ммоль) і амонію формат (90,3 г, 1433 ммоль) у формаміді (303,5 мл, 7640 ммоль), нагрівали до внутрішньої температури 150°C і перемішували протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували й переносили в окрему колбу для екстрагування об'ємом 2 л. Потім надлишок формаміду видаляли шляхом дистиляції під високим вакуумом. Як тільки припинявся відгін формаміду, залишену олію в перегінному кубі розчиняли в DCM і промивали сольовим розчином (3×200 мл). Об'єднані водні змиви екстрагували за допомогою DCM . Об'єднані органічні екстракти висушували (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували. Одержану олію

розчиняли в мінімальному DCM, і цей розчин додавали за допомогою ділільної лійки до перемішаного розчину простого ефіру (приблизно 5 об'ємів ефіру на розчин DCM), викликаючи утворення осаду. Цей осад відокремлювали шляхом фільтрації через середню фритовану лійку, яку промивали простим ефіром і видаляли. Фільтрат концентрували, і розтирання із простого ефіру повторювали ще два рази. Потім продукт висушували при високому вакуумі для одержання (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу (93,23 г, вихід 65,0 %) у виді пастоподібної твердої речовини. PX/MC (APCI-) m/z 149.2.

Стадія 10: Очищений POCl₃ (463,9 мл, 5067 ммоль) додавали повільно за допомогою краплинної лійки при 0 °C до розчину (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-олу (152,2 г, 1013 ммоль) в DCE (1,2 л). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й потім нагрівали зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 70 хвилин. Реакція завершувалася, що визначали за допомогою ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і надлишок POCl₃ гасили в 4 частинах наступним чином: Реакційну суміш переносили в розділювальну лійку й прокапували в лабораторну склянку, що містить лід і насичений розчин NaHCO₃, охолоджений на крижаній бані. Коли завершували додавання кожної частини реакційної суміші, гашену суміш перемішували 30 хвилин, щоб гарантувати повне розкладання POCl₃ перед перенесенням у розділювальну лійку. Суміш переносили в розділювальну лійку й екстрагували за допомогою DCM (2 X). Об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очищали на силікагелі наступним чином: силікагель (1 кг) розріджували в гексан:етилацетаті 9:1 на 3л фритованій лійці, кремній осаджували під вакуумом, покривали піском. Неочищений матеріал навантажували сумішшю DCM/гексан, і сполуку елюювали за допомогою 1л колби із бічними горловинами під вакуумом. Біпродукти з високою R_f елюювали першими, потім (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин (104,4 г, вихід 61,09 %) у виді олії. Триетиламін (93,0 мл, 534 ммоль) і третбутил-піперазин-1-карбоксилат (34,8 г, 187 ммоль) додавали до розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідину (30,0 г, 178 ммоль) в n-BuOH (250 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при дії азоту й перемішували протягом ночі (17 годин), після чого концентрували на ротаційному випарнику. Одержану олію розчиняли в DCM, промивали H₂O, висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Одержану олію очищали на силікагелі, спочатку елюючи з гексанами:етилацетатом 2:1 до вилучення чистого продукту, потім у градієнті DCM:етилацетат 1:1-1:5 для одержання (R)-третбутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (42,0 г, вихід 74,1 %) у виді порошку. PX/MC (APCI+) m/z 319.1 [M+H]⁺.

Стадія 11: Тверду m-хлорпербензойну кислоту з максимальним вмістом твердої речовини 77 % ("m-CPBA"; 23,9 г, 107 ммоль) додавали частинами при 0 °C до розчину (R)-третбутил-4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (20,0 г, 62,8 ммоль) в CHCl₃ (310 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ще 90 хвилин. Результати ВЕРХ виглядали аналогічно через 7,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, і потім додавали NaHCO₃ (13,2 г, 157 ммоль) й інші 0,5 еквівалентів m-CPBA. Реакційну суміш перемішували протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, і розчин Na₂S₂O₃ (29,8 г, 188 ммоль) в H₂O (50 мл) додавали по краплях через краплинну лійку. Після цього додавали розчин Na₂CO₃ (24,6 г, 232 ммоль) в H₂O (10 мл) через лійку для додавання (суміш ставала однорідною). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, і потім суміш екстрагували за допомогою CHCl₃ (3 × 150 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували для одержання (R)-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-1-оксид (21,0 г, 100 %). PX/MC (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Стадія 12: Ac₂O (77,0 мл, 816 ммоль) додавали до (R)-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-1-оксиду (21,0 г, 62,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали під дією азоту в пісчаній бані при 90 °C і перемішували протягом 100 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і надлишок оцтового ангідриду видаляли на ротаційному випарнику. Одержану олію розчиняли в DCM, яку потім акуратно виливали в насичений Na₂CO₃ лід. Суміш екстрагували за допомогою DCM, і об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували для одержання (5R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)-піперазин-1-карбоксилату (23,6 г, 100 %) у виді піни. PX/MC (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

Стадія 13: LiOH·H₂O (6,58 г, 157 ммоль) додавали при 0 °C до розчину (5R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (23,6 г, 62,69 ммоль) в THF:H₂O 2:1 (320 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, і

потім нагрівали до кімнатної температури. РХ/МС виглядали аналогічно через 3 години й 4.5 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, і потім до суміші додавали насичений NH₄Cl. Суміш перемішували протягом 5 хвилин, і більшу частину ТГФ видаляли на ротаційному випарнику; суміш екстрагували з EtOAc (3 × 250 мл), і об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений матеріал швидко пропускали через Biotage 65M: 4:1 DCM:етил ацетат, потім через градієнт DCM:етилацетату 1:1-1:4. Як тільки продукт елюював, етилацетат проганяли через колонку. Потім DCM:MeOH 30:1 елюювали залишок продукту (8,83 г). Змішані фракції повторно пропускалися через Biotage 40M за тих самих умов для одержання іншої порції (2,99 г), яка давала об'єднаний вихід (5R)-третбутил 4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піридин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (11,82 г, вихід 56,38 %) у виді піни. РХ/МС(APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

Стадія 14: Розчин DMC (5,45 мл, 76,8 ммоль) в DCM (50 мл) додавали по краплях за допомогою краплинної лійки при -78 °С до розчину оксалілхлориду (3,35 мл, 38,4 ммоль) в DCM (150 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 35 хвилин, і потім додавали розчин (5R)-третбутил-4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (9,17 г, 27,4 ммоль) в DCM (80 мл) повільно за допомогою краплинної лійки. Реакційну суміш перемішували ще 1 годину при -78 °С, після чого до суміші додавали чистий триетиламін (18,0 мл, 129 ммоль). Потім реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, і потім її перемішували протягом 30 хвилин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 200 мл), і об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали на силікагелі (Biotage 65M): колонку промивали 800 мл DCM:EtOAc 4:1, потім градієнтом DCM:етилацетату 1:1 поки продукт не елюювали, потім DCM:EtOAc 1:4 елюювали продукт для одержання (R)-третбутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (7,5 г, вихід 82,3 %) у виді піни. Піну концентрували з DCM/гексанів (3 X), що також давало піну. ВЕРХ >95 % площі. РХ/МС(APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Стадія 15: Триетиламін (4,33 мл, 31,1 ммоль; дегазований за допомогою азоту протягом 30 хвилин перед застосуванням) і мурашину кислоту (1,36 мл, 36,1 ммоль; дегазовану за допомогою азоту протягом 30 хвилин перед застосуванням) додавали до розчину (R)-третбутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (9,75 г, 29,3 ммоль) в DCM (210 мл; дегазований за допомогою азоту протягом 30 хвилин перед застосуванням). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, і потім додавали каталізатор Ru (0,0933 г, 0,147 ммоль). Реакційну суміш перемішували при позитивному тиску азоту протягом ночі (18 годин). Реакційну суміш концентрували до сухого стану й висушували під високим вакуумом. Домішковий матеріал пропускали через Biotage 65M, навантажений DCM:етилацетатом 1:1, 500 мл, потім DCM:етилацетатом 1:4 до появи продукту (2-а пляма), потім градієнтом чистого етилацетату, потім DCM:MeOH 25:1 елюювали залишок продукту. Фракції поєднували й концентрували на ротаційному випарнику. Залишок знову концентрували з DCM/гексанів для одержання суміші третбутил-4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (основний) і третбутил-4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (мінорний) (9,35 г, вихід 95,3 %) у виді піни. РХ/МС(APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. 1H ЯМР (CDCl₃) показав 88 % діастереоселективність за інтеграцією карбінолу метину.

Стадія 16: 4-нітробензоїл хлорид (4,27 г, 23,0 ммоль) додавали при 0 °С до розчину третбутил-4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (7,0 г, 20,9 ммоль) і триетиламіну (4,38 мл, 31,4 ммоль) в DCM (110 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додавали насичений NaHCO₃. Суміш перемішували 10 хвилин і потім екстрагували DCM. Об'єднані екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений матеріал пропускали через Biotage 65M (гексани/етилацетат 3:1, навантажені неочищеною речовиною, потім гексани/етилацетат 2:1 елюювали трет-бутил-4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат і декілька змішаних фракцій). Потім третбутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат елюювали за допомогою гексанів/етилацетату 1:2. Фракції із продуктом концентрували на ротаційному випарнику для одержання третбутил-4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (8,55 г, вихід 84.5 %) у виді піни. РХ/МС(APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. 1H ЯМР (CDCl₃) показує один діастереомер). Фракції з іншим діастереомером концентрували на ротаційному випарнику для одержання третбутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-

карбоксилату (0,356 г, вихід 3,52 %) у виді піни. PX/MC(APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

Стадія 17 описує альтернативне приготування третбутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату й третбутил-4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату з (5R)-третбутил-4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (Стадія 13).

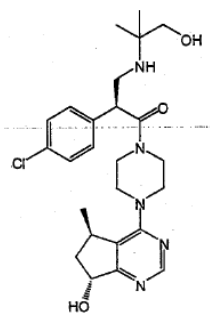
Стадія 17: 4-нітробензоїл хлорид (15,78 г, 85,03 ммоль) при 0 °C додавали до розчину (R)-третбутил-4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (25,85 г, 77,30 ммоль) і NEt₃ (11,73 г, 16,16 мл, 115,9 ммоль) в DCM (400 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Суміш потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі (17 годин), після чого додавали насичений NaHCO₃. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і переносили в розподільну лійку. Органічні шари збирали, а водні екстракти промивали в DCM (2 X). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений матеріал пропускали через кремній (silica), навантажений гексанами/етилацетатом 7:1 (градієнт гексани/етилацетат 5:1 до градієнта гексани/етилацетат 2:1 до гексани/етилацетат 1:1) Виділяли деяку кількість чистого третбутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату, деяку кількість чистого трет-бутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату й деяку кількість змішаних фракцій. Змішані фракції повторно пропускали через колонку і поєднували з раніше виділеним матеріалом для одержання третбутил-4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (14,27 г, 38 %) і третбутил-4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (12,58 г, 34 %). Застосування 4-бромбензоїлхлориду показало дещо краще розділення ізомерів.

Стадія 18: LiOH·H₂O (0,499 г, 11,9 ммоль) додавали при 0 °C до розчину трет-бутил-4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (2,30 г, 4,76 ммоль) в 2:1 ТГФ:H₂O (40 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. ТГФ видаляли на ротаційному випарнику. Потім додавали насичений NaHCO₃, і суміш екстрагували за допомогою етилацетату. Об'єднані екстракти промивали (1 X) насиченим NaHCO₃, висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували з утворенням третбутил-4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,59 г, вихід 100,0 %) у виді піни. ВЕРХ після пропускання простого продукту показувала більше ніж 98 % площі чистої речовини. PX/MC(APCI+) m/z 335 [M+H]⁺.

Стадія 19: 4M HCl/діоксану (11,2 мл, 44,9 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,600 г, 1,79 ммоль) у діоксані (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі під дією азоту протягом ночі (20 годин). Суміш концентрували до сухого стану й висушували під високим вакуумом. Неочищений матеріал суспендували в простому ефірі, обробляли ультразвуком і перемішували протягом 5 хвилин. Тверді речовини виділяли шляхом фільтрації через середню фритовану лійку під тиском азоту, промивали простим ефіром, висушували при дії азоту під тиском і висушували далі під високим вакуумом для одержання (5R, 7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-7-ол дигідрохлориду (0,440 г, вихід 79,8 %) у виді порошку. PX/MC(APCI+) m/z 235.

Стадія 20: O-(Бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (0,100 г, 0,265 ммоль) додавали до розчину (5R, 7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-7-олу (31 мг, 0,13 ммоль), N, N-диізопропілетиламіну (0,231 мл, 1,32 ммоль) і (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)пропанової кислоти (43 мг, 0,16 ммоль) у метилен хлориді (1,2 мл, 19 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого реакцію гасили насиченим водним NH₄Cl. Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ для одержання (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (33 мг, 51 %), ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,19 (m, 6H), 1,06 (d, 3H), PX-MS M+1 488,3.

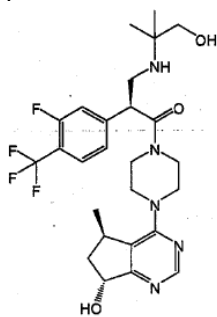
Приклад 2



(S)-2-(Хлорфеніл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно-1-(4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

- 5 (S)-2-(Хлорфеніл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно-1-(4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопенту[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он готували за допомогою процедур, описаних у Прикладі 1, із застосуванням 2-аміно-2-метилпропан-1-олу замість 1-аміно-2-метилпропан-2-олу. ¹H ЯМР (CDC13, 500 МГц) 68,42 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,68-3,43 (m, 6H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,88 (d, 3H), PX-МС M+I 488,2.

Приклад 3



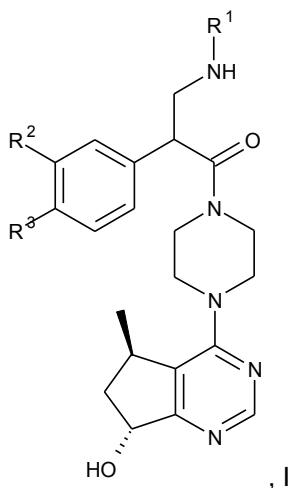
- 15 (S)-2-(3-Фтор-4-(трифторметил)-феніл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)-1-(4-((5R, 7R)-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопенту[d]піридин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он
(S)-2-(3-Фтор-4-(трифторметил)-феніл)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іламіно)-1-(4-((5R, 7R)-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопенту[d]піридин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он готували відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи метил-2-(4-хлорфеніл)ацетат на метил 2-(3-фтор-4-трифторметилфеніл)ацетат. ¹H ЯМР (CDC13, 500 МГц) 88,58 (s, 1H), 7,86 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), PX-МС M+I 540,3.

Попередній опис розглядається як пояснювальний стосовно принципів винаходу. Крім того, оскільки фахівці в даній галузі техніки здатні представити велику кількість модифікацій і змін, винахід не обмежується конкретними конструкціями й процесами, показаними вище. Відповідно, всі підходящі модифікації й еквіваленти можна розглядати такими, що входять в об'єм винаходу, як визначено у формулі винаходу, представленій нижче.

Слова "містить", "що містить", "включають", "що включають" й "включає", які застосовуються в даному описі й у наступній формулі винаходу, означають наявність зазначених ознак, цілого, компонентів, стадій або груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули I:



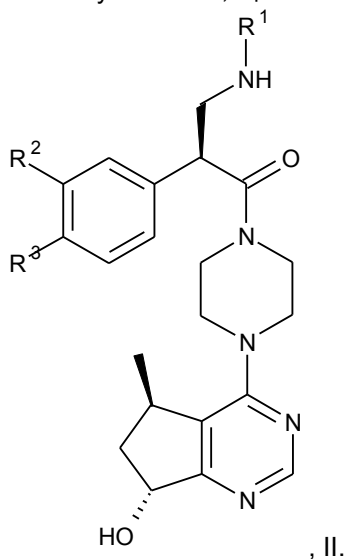
або її сіль, в якій:

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, що містить одне заміщення OH ;

R^2 являє собою водень або F ;

5 R^3 являє собою Cl або CF_3 .

2. Сполука за п. 1, що має структуру Формули II:



3. Сполука за п. 1 або 2, в якій R^1 являє собою C_4 алкіл, який містить одне заміщення OH .

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, в якій R^1 являє собою $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

10 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, в якій R^1 являє собою $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^2 являє собою водень.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^2 являє собою F .

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R^3 являє собою Cl .

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R^3 являє собою CF_3 .

15 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^2 являє собою водень, а R^3 являє собою Cl .

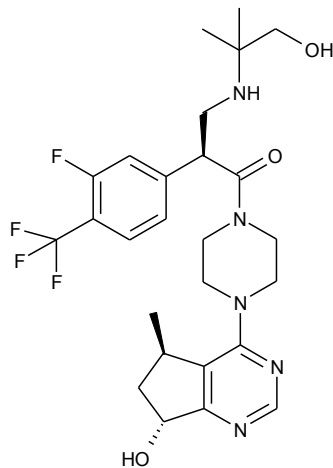
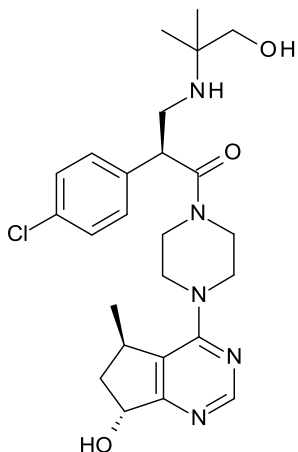
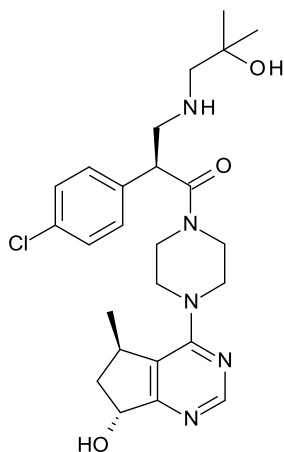
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, в якій R^2 являє собою F , а R^3 являє собою CF_3 .

12. Сполука за п. 4, в якій R^2 являє собою водень, а R^3 являє собою Cl .

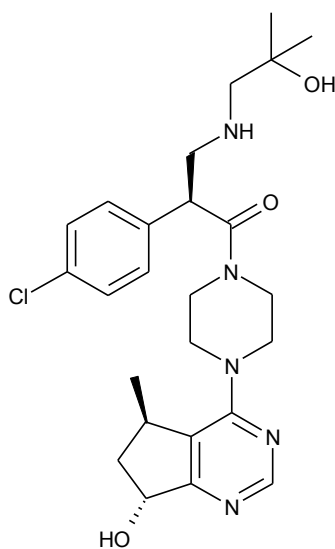
13. Сполука за п. 5, в якій R^2 являє собою водень, а R^3 являє собою Cl .

14. Сполука за п. 5, в якій R^2 являє собою F , а R^3 являє собою CF_3 .

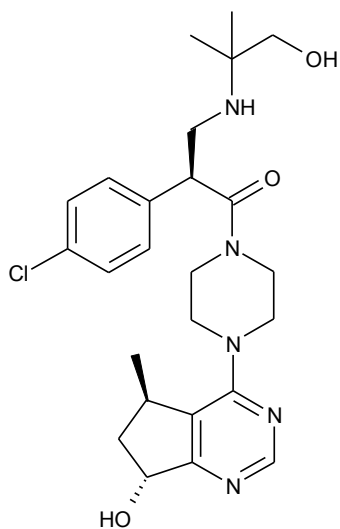
20 15. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається зі структур:



16. Сполука за п. 15, що має структуру:

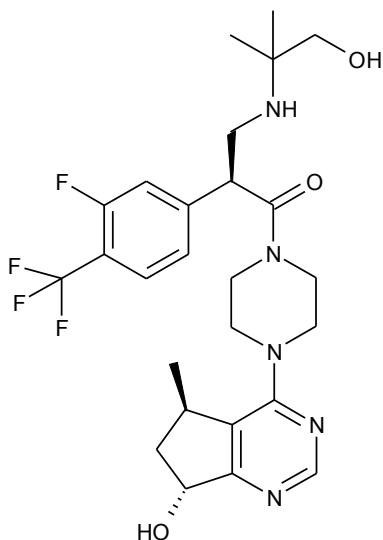


17. Сполука за п. 15, що має структуру:



5

18. Сполука за п. 15, що має структуру:



19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18.
20. Спосіб лікування опосередкованого АКТ захворювання або порушення у ссавця, за яким ссавцеві вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-18.
- 5 21. Спосіб за п. 20, в якому зазначене захворювання або порушення являє собою запальне, гіперпроліферативне, серцево-судинне, нейродегенеративне, гінекологічне або дерматологічне захворювання або порушення.
22. Спосіб інгібування вироблення протеїнкінази АКТ у ссавця, за яким зазначеному ссавцеві вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-18.
- 10 23. Спосіб інгібування активності протеїнкінази АКТ у ссавця, за яким проводять контактування зазначеної кінази зі сполукою за будь-яким з пп. 1-18.
24. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 для застосування як лікарського препарату при лікуванні патологічних станів, опосередкованих протеїнкіназою АКТ.
25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 для виробництва лікарського препарату для
- 15 терапії.
26. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 при лікуванні гіперпроліферативного захворювання.
27. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 при лікуванні раку.
28. Набір для лікування патологічних станів, опосередкованих протеїнкіназою АКТ, де
- 20 зазначений набір включає першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18.
29. Набір за п. 28, який додатково включає інструкцію для застосування.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601