



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90138** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
A61K 31/165МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) АЛЬФА-КЕТОАМІДНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ЦИСТЕЇНОВИХ ПРОТЕАЗ**

1

2

(21) a200711596

(22) 17.03.2006

(24) 12.04.2010

(86) PCT/US2006/010063, 17.03.2006

(31) 60/663,970

(32) 21.03.2005

(33) US

(31) 60/684,623

(32) 24.05.2005

(33) US

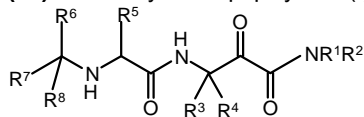
(46) 12.04.2010, Бюл.№ 7, 2010 р.

(72) ГРАУПЕ МАЙКЛ, US, ЛІНК ДЖОН О., US, РО-
УПЕЛ МАЙКЛ Г., US

(73) ВАЙРОБЕЙ, ІНК., US

(56) BUNDGAARD et al, A Novel Solution-Stable,
Water-Soluble Prodrug Type for Drugs Containing a
Hydroxyl or an NH-Acidic Group, J. Med. Chem., vol.
32, no. 12, 1998, pages 2503 - 2507

(57) 1. Сполука за формулою (I):



де

R¹ є водень або алкіл;R² є циклоалкіл, циклоалкілалкіл, аралкіл, гетеро-
арил або гетероаралкіл, в разі потреби, заміщений
одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси або галоїду;R³ є алкіл або алкоксіалкіл;R⁴ є водень або алкіл; абоR³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони
приєднані, утворюють циклоалкілен, в разі потре-
би, заміщений одним-чотирма галоїдами або гете-
роциклоалкіленами, в разі потреби, заміщеними
алкілом, алкоксіалкілом, гідроксіалкілом, ацилом,
циклоалкілом, циклоалкілалкілом або галоїдалкі-
лом;R⁵ є алкіл, галоїдалкіл, в разі потреби, заміщений
циклоалкілом, арилом, гетероарилом, гетероцик-
лоалкілом, циклоалкілалкілом, аралкілом, гетеро-
аралкілом, гетероциклоалкілалкілом, -(алкіленом)-
X-R⁹ (де X є -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CONH-, -NHCO-
або -NHSO₂-, а R⁹ є алкіл, галоїдалкіл, циклоалкі-
лалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл,
гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл) або -
(алкілен)-X¹-(галоїдалкіленом)-R¹⁰ (де X¹ є -O-, -S-,-SO-, -SO₂-, -CONH-, -NHCO- або -NHSO₂-, а R¹⁰ є
циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоал-
кіл), де ароматичне або аліциклічне кільце в R⁵, в
разі потреби, може бути заміщене одним, двома
або трьома R^a, незалежно вибраними з алкілу,
галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси,
ціано або галоїду; або, в разі потреби, може бути
заміщене одним або двома R^b, незалежно вибраними з водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідро-
кси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкокси-
карбонілу, і одним R^c, вибраним з ціано,
гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу,
гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкі-
лу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетеро-
циклоалкілалкілу, ацилу, ацилалкілу, алкоксикар-
бонілу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу,
гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикар-
бонілу, гетероциклоалкілоксикарбонілу, циклоалкі-
локсикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, арал-
кілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу,
аміносульфонілу або -SO₂R¹¹ (де R¹¹ є алкіл, арил,
гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де
ароматичне або аліциклічне кільце в R^c, в разі по-
треби, може бути заміщене одним, двома або
трьома R^d, незалежно вибраними з алкілу, галої-
далкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або гало-
їду;R⁶ є галоїдалкіл;R⁷ є водень або галоїдалкіл; іR⁸ є водень, алкіл, галоїдалкіл, циклоалкіл, арил,
гетероарил, гетероциклоалкіл, приєднаний через
атом вуглецю, де ароматичне або аліциклічне кі-
льце в R⁸, в разі потреби, може бути заміщене
одним, двома або трьома R^e, незалежно вибраними з алкілу, галоїду, галоїдалкілу, гідрокси, алкокси,
галоїдалкокси, алкоксикарбонілу, карбокси,
ціано, алкілсульфонілу або аміносульфонілу;
або її фармацевтично прийнятні солі.2. Сполука за п.1, де R¹ є водень, а R² є циклопро-
піл, 1-фенілетил або 1H-піразол-5-іл.3. Сполука за п.1, де R¹ є водень, а R² є циклопро-
піл.4. Сполука за п.2 або 3, де R³ є водень, а R⁴ є ал-
кіл.5. Сполука за п.2 або 3 де R³ є водень, а R⁴ є ме-
тил, етил, пропіл або бутил.6. Сполука за п.2 або 3, де R³ є водень, а R⁴ є
етил.(13) **C2**(11) **90138**(19) **UA**

7. Сполука за п.2 або 3, де R^3 та R^4 є алкіл.
8. Сполука за п.2 або 3, де R^3 та R^4 незалежно один від одного є метил або етил.
9. Сполука за п.2 або 3, де R^3 та R^4 є метил.
10. Сполука за п.2 або 3, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілен.
11. Сполука за п.2 або 3, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілен.
12. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є галоїдалкіл, а R^7 та R^8 є водні.
13. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, а R^7 та R^8 є водні.
14. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є галоїдалкіл, а R^8 є водень.
15. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є алкіл, а R^8 є водень.
16. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є водень, а R^8 є арил, в разі потреби, заміщений одним, двома або трьома R^e .
17. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є трифторметил або дифторметил, R^7 є водень, а R^8 є 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл.
18. Сполука за будь-яким із пп.2-11, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є водень, а R^8 та R^9 кожний є гетероарил, в разі потреби, заміщений одним, двома або трьома R^e .
19. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є циклоалкілалкіл, у разі потреби, заміщений одним, двома або трьома R^a , незалежно вибраними з алкілу або галоїду, або R^c , вибраним з аралкілу або гетероаралкілу.
20. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є 1-метилциклопентилметил, 1-метилциклогексил, 1-метилциклобутил, 1-метил-3,3-дифторциклобутилметил, 1-метил-4,4-дифторциклогексилметил, 1-бензилциклопропілметил, 1-тіазол-2-ілметилциклопропілметил або 1-метил-3,3-дифторциклопентилметил.
21. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є алкіл.
22. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є галоїдалкіл, заміщений арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом.
23. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є 2,2-дифтор-3-фенілпропіл, 2,2-дифтор-3-тетрагідропіран-4-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-морфолін-1-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-піридин-2-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-піридин-3-ілпропіл або 2,2-дихлор-3-фенілпропіл.
24. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є - (алкілен)- $S(O)_2-R^9$, де R^9 є алкіл.
25. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є метилсульфонілметил, етилсульфонілметил, пропіл-1-сульфонілметил, 2-метилпропілсульфонілметил, 2-метилсульфонілетил або 2-етилсульфонілетил.
26. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є - (алкілен)- $S(O)_2-R^9$, де R^9 є арил або аралкіл, в разі потреби, заміщений одним, двома або трьома R^a , незалежно вибраними з алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду; або, в разі потреби, заміщений одним або двома

- R^b , незалежно вибраними з водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, і одним R^c , вибраним з гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносульфонілу або - SO_2R^{11} (де R^{11} є алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c , в разі потреби, може бути заміщене одним, двома або трьома R^d , незалежно вибраними з алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду.
27. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є 2-дифторметоксифеніл-метансульфонілметил, 2-фенілсульфонілетил, 4-фторфенілметансульфонілметил, 4-амінокарбонілфенілметансульфонілметил, 4-піперазин-1-ілфенілметансульфонілметил, 2-фторфенілметансульфонілметил, 3-фторфенілметансульфонілметил, 2,4,6-трифторфенілметансульфонілметил, 2-, 3- або 4-трифторметилфенілметансульфонілметил, фенілметансульфонілметил, 2-(2-, 3- або 4-трифторметилфеніл)сульфонілетил, фенілметансульфонілметил або 2-(2-, 3- або 4-фторфеніл)сульфонілетил.
28. Сполука за будь-яким із пп.2-18 де R^5 є - (алкілен)- $S(O)_2-R^9$, де R^9 є гетероарил або гетероаралкіл, в разі потреби, заміщений одним, двома або трьома R^a , незалежно вибраними з алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду; або, в разі потреби, заміщений одним або двома R^b , незалежно вибраними з водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c , вибраним з гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносульфонілу або - SO_2R^{11} (де R^{11} є алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c , в разі потреби, може бути заміщене одним, двома або трьома R^d , незалежно вибраними з алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду.
29. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є піридин-2-ілметансульфонілметил, піридин-3-ілметансульфонілметил, піридин-4-ілметансульфонілметил, 3-дифторметоксипіридин-2-ілметансульфонілметил, 2-дифторметоксипіридин-3-ілметансульфонілметил, 4-дифторметоксипіридин-3-ілметансульфонілметил, 3-дифторметоксипіридин-4-ілметансульфонілметил, піримідин-2-ілметансульфонілметил, піримідин-5-

ілметансульфонілметил, 4-трифторметилпіридин-3-ілметансульфонілметил, 3,5-диметилізоксазол-4-ілметансульфонілметил, 2-фторфуран-5-ілметансульфонілметил, 2-метилтіазол-4-ілметансульфонілметил, фуран-2-ілметансульфонілметил, 2-піридин-2-ілетансульфонілметил, 2-піридин-3-ілетансульфонілметил, 2-піридин-4-ілетансульфонілметил, 2-піридин-3-ілсульфонілетил, 2-піридин-4-ілсульфонілетил, 3-піридин-3-ілсульфонілпропіл, 1,3,5-триазин-2-ілметансульфонілметил, 1,3,4-тіадіазол-2-ілметансульфонілметил, оксазол-5-ілметансульфонілметил, тіазол-5-ілметансульфонілметил або тіазол-2-ілметансульфонілметил.

30. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є - (алкілен)-S(O)₂- R^9 , де R^9 є циклоалкілалкіл.

31. Сполука за будь-яким із пп.2-18, де R^5 є циклопропілметансульфонілметил.

32. Сполука за п.1, де R^3 є алкіл і R^4 є алкіл.

33. Сполука за п.1, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілен.

34. Сполука за п.1, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піперидин-4-іл, заміщений на атомі азоту етилом, 2,2,2-трифторетилом або циклопропілом, тетрагідропіран-4-ілом, тетрагідротіопіран-4-ілом або 1,1-діоксотетрагідротіопіран-4-ілом.

35. Сполука за п.1, де R^6 є галоїдалкіл, а R^7 та R^8 є водні.

36. Сполука за п.1, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є галоїдалкіл, а R^8 є водень.

37. Сполука за п.1, де R^6 є галоїдалкіл, R^7 є алкіл, а R^8 є водень.

38. Сполука за п.1, де

R^1 є водень,
 R^2 є циклопропіл,
 R^3 є водень, R^4 є етил,

R^5 є 2-метилсульфонілетил,

R^6 є трифторметил, R^7 є водень, а

R^8 є 4-фторфеніл, а саме N-циклопропіл-3-{4-метансульфоніл-2-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етиламіно]бутириламіно}-2-оксопентанамід.

39. Сполука за п.38, якою є N-циклопропіл-3S-{4-метансульфоніл-2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]бутириламіно}-2-оксопентанамід.

40. Сполука за п.1, де

R^1 є водень,
 R^2 є циклопропіл,
 R^3 є водень,
 R^4 є етил,
 R^5 є 2-фенілсульфонілметил,
 R^6 є трифторметил,
 R^7 є водень, а

R^8 є 4-фторфеніл, а саме N-циклопропіл-3-{8-бензолсульфоніл-2-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно}-2-оксопентанамід.

41. Сполука за п.40, якою є N-циклопропіл-3S-{3-бензолсульфоніл-2R-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно}пентанамід.

42. Сполука за п.1, де

R^1 є водень,
 R^2 є циклопропіл,
 R^3 є водень,
 R^4 є етил,
 R^5 є циклопропілметилсульфонілметил,
 R^6 є перфторпропіл,
 R^7 є водень, а

R^8 є водень, а саме N-циклопропіл-3-[3-циклопропілметансульфоніл-2-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутиламіно)пропіонаміно]-2-оксопентанамід.

43. Сполука за п.42, якою є N-циклопропіл-3S-[3-циклопропілметансульфоніл-2R-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутиламіно)пропіонаміно]-2-оксопентанамід.

Даний винахід стосується сполук, що є інгібіторами цистеїнових протеаз, зокрема, катепсинів В, К, L, F і S, і отже можуть застосовуватися в лікуванні хвороб, опосередкованих цими протеазами. Винахід стосується також фармацевтичних складів, які містять запропоновані сполуки, і процесів виготовлення цих сполук.

Цистеїнові протеази складають клас пептидаз, для яких є характерною наявність цистеїнового залишку в каталітичних сайтах цих ферментів. Цистеїнові протеази залучаються до звичайного розкладання і процесінгу білків. Проте, аномальна активність цистеїнових протеаз, наприклад, у результаті підвищеної експресії або активації, може мати патологічні наслідки. З цього погляду деякі цистеїнові протеази асоціюються з численними хворими станами, включаючи артрит, м'язову дистрофію, запалення, проростання пухлиною, гломерулонефрит, малярію, періодонтальну хворобу,

метахроматичну лейкоцистозію тощо. Наприклад, підвищені рівні катепсину В і перерозподіл цього ферменту знаходять у пухлинах, що свідчить про його певну роль у злоякісному процесі і метастазі. Крім того, аномальна активність катепсину В асоціюється з такими хворими станами, як ревматоїдний артрит, остеоартрит, pneumocystis carinii, гострий панкреатит, запальні хвороби повітряних шляхів, розлади в кістках і суглобах.

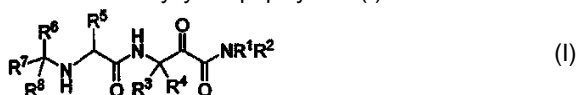
Помітна експресія катепсину К в остеокластах і споріднених з остеокластами багатоядерних клітинах, а також його висока колагенолітична активність, свідчать про те, що цей фермент бере участь в опосередкованій остеокластами резорбції кісток і, отже, в аномаліях кісток, які виникають при остеопорозі. Крім того, експресія катепсину К в легенях і його еластинолітична активність свідчать про те, що цей фермент відіграє певну роль також у легневих розладах.

Катепсин L залучений також до нормального лізосомного протеолізу при деяких хворих станах, включаючи, наприклад, метастаз меланоми. Катепсин S бере участь у хворобі Альцгеймера і деяких аутоімунних розладах, включаючи, наприклад, ювенільний діабет, множинний склероз, звичайну пухирчатку, хворобу Грейвса, міастенію gravis, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, невропатичний біль і тиреоїдит Хасімото. Крім того, катепсин S залучається до: алергічних розладів, включаючи, наприклад, астму; та алогенних імунних реакцій, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантатів органів або тканинних шматків.

Таким чином, беручи до уваги численні хвороби, в яких зростання цистеїн-протеазної активності робить внесок у патологію і/або симптоматологію хвороби, можна передбачати ефективність застосування терапевтично ефективних молекулярних засобів, що інгібують активність ферментів цього класу Це, зокрема, стосується молекул, що інгібують катепсини B, K, L, F і/або S.

Суть винаходу

Одним зі своїх аспектів даний винахід спрямований на сполуку за формулою (I):



де:

R¹ є водень або алкіл;

R² є циклоалкіл, циклоалкілалкіл, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл, в разі потреби може бути заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними серед алкілу, алкокси або галоїду;

R³ є водень, алкіл або алкоксилалкіл;

R⁴ є алкіл; або

R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілен, у разі потреби може бути заміщений одним-чотирма атомами фтору, або гетероциклоалкілен, в разі потреби може бути заміщений алкілом, алкоксилалкілом, гідроксилалкілом, ацилом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом або галоїдалкілом;

R⁵ є алкіл, галоїдалкіл, в разі потреби може бути заміщений циклоалкілом, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, циклоалкілалкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероциклоалкілалкіл, - (алкілен)-X-R⁹ (де X є -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CONH-, -NHCO- або -NHSO₂-, а R⁹ є алкіл, галоїдалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл) або - (алкілен)-X¹- (галоїдалкілен)-R¹⁰ (де X¹ є -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CONH-, -NHCO- або -NHSO₂-, а R¹⁰ є циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), де ароматичне або аліциклічне кільце в R⁵ в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^a, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу; або, в разі потреби може бути заміщене одним чи двома R^b, незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c, виб-

раним серед гідроксилалкілу, алкоксилалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, ацилалкілу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, гетероциклоалкілоксикарбонілу, циклоалкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносультонілу або -SO₂R¹¹ (де R¹¹ є алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d, незалежно вибраними серед алкілу, алкілсультонілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду;

R⁶ є галоїд алкіл;

R⁷ є водень, алкіл або галоїдалкіл; і

R⁸ є водень, алкіл, галоїдалкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл приєднаний через атом вуглецю, де ароматичне або аліциклічне кільце в R⁸ в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^e, незалежно вибраними серед алкілу, галоїду, галоїдалкілу, гідрокси, алкокси, галоїдалкокси, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, карбокси, ціано, алкілсультонілу, алкілсультоніламіно, амінокарбонілу або аміносультонілу;

або її фармацевтично прийнятні солі.

Другим своїм аспектом даний винахід спрямований на фармацевтичний склад, який містить сполуку за формулою (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у суміші з одним чи більше прийнятними експіцієнтами.

Третім своїм аспектом даний винахід спрямований на процес лікування тварини від хвороби, опосередкованої цистеїновими протеазами і, зокрема, катепсином S, де зазначений процес включає у себе введення тварині фармацевтичного складу, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у суміші з одним чи більше прийнятними експіцієнтами.

Четвертим своїм аспектом даний винахід спрямований на процеси виготовлення сполук за формулою (I).

П'ятим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес лікування пацієнта, до якого застосовується терапія, яка викликає у пацієнта імунну реакцію, котрою є переважно шкідлива імунна реакція, де зазначений процес включає у себе введення пацієнту сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У кращому варіанті імунна реакція є опосередкованою молекулами II класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ). Сполука згідно з винаходом може вводитися перед вищезазначеною терапією, водночас з нею або після неї. У кращому варіанті до зазначеної терапії залучається лікування біологічними засобами. У кращому варіанті до зазначеної терапії залучається лікування малою молекулою.

У кращому варіанті здійснення винаходу біологічним засобом є білок, переважно антитіло, а ще краще - моноклональне антитіло. У ще кращому варіанті біологічним засобом є Remicade® (Pe-

мікад), Refacto® (Рефракто), Referon-A® (Реферон-А), Factor VIII (Фактор VIII), Factor VII (Фактор VII), Betaseron® (Бетасерон), Epogen® (Епоген), Enbrel® (Енбрел), Interferon beta (Бета-інтерферон), Botox® (Ботокс), Fabrazyme® (Фабразим), Elspar® (Елспар), Cerezyme® (Церезим), Myobloc® (Міоблок), Aldurazyme® (Альдуразим), Verluma® (Верлума), Interferon alpha (Альфа-інтерферон), Humira® (Гуміра), Aranesp® (Аранесп), Zevalin® (Зевалін) або ОКТЗ.

У кращому варіанті здійснення винаходу в лікуванні застосовують гепарин, низькомолекулярний гепарин, прокаїнамід або гідралазин.

Шостим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес лікування тварини від імунної реакції, викликаній введенням цій тварині біологічного засобу, де зазначений процес включає у себе введення тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Сьомим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес проведення клінічних випробувань біологічного засобу, який включає у себе введення індивідууму, що є учасником даних клінічних випробувань, сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі з біологічним засобом.

Восьмим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес профілактичного лікування пацієнта, який отримує лікування певним біологічним засобом, сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю для придушення імунної реакції, викликаній у пацієнта даним біологічним засобом.

Дев'ятим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес визначення втрат ефективності біологічного засобу у тварини внаслідок імунної реакції, викликаній даним біологічним засобом, де зазначений процес включає у себе введення даного біологічного засобу тварині при наявності і за відсутності сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Десятим своїм аспектом даний винахід спрямований на процес підвищення ефективності біологічного засобу у тварини, де зазначений процес включає у себе введення даного біологічного засобу тварині разом зі сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Одинадцятим своїм аспектом даний винахід спрямований на застосування сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту. У кращому варіанті здійснення винаходу вищезгаданий медикамент призначений для лікування хвороби, опосередкованої катепсином S.

Дванадцятим аспектом даного винаходу спрямований на застосування сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для комбінаційної терапії разом із біологічним засобом, де сполука згідно з винаходом придушує імунну реакцію, викликану використанням біологічним засобом. У кращому варіанті сполуку (або сполуки) за даним винаходом вводять перед введенням біологічного засобу. У кращому варіанті сполуку (або сполуки) за

даним винаходом вводять разом з введенням біологічного засобу. У кращому варіанті сполуку (або сполуки) за даним винаходом вводять після введення біологічного засобу.

Докладний опис винаходу

Термінологія

Якщо не зазначено іншого, то перелічені нижче терміни, що використовуються в даному описі і Формулі винаходу, мають подані нижче значення, що відповідають цілям даної заявки.

Термін "аліциклічний" означає частину сполуки, яка характеризується упорядкуванням атомів вуглецю в замкнутих неароматичних кільцевих структурах, наприклад, циклоалкільних і гетероциклоалкільних кільцях згідно з поданими тут визначеннями.

Термін "алкіл", використовуваний відокремлено, якщо не зазначено іншого, означає прямолінійний або розгалужений, насичений аліфатичний радикал, який містить від одного до восьми атомів вуглецю; алкілом можуть бути, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил і т.п.

Термін "алкілен", якщо не зазначено іншого, означає прямолінійний або розгалужений, насичений аліфатичний, двовалентний радикал, який має від одного до шести атомів вуглецю, наприклад, метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), триметилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), тетраметилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2-метилтетраметилен ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пентаметилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) і т.п.

Термін "алкілсульфоніл" означає радикал виду $-\text{SO}_2\text{R}$, де R є алкіл згідно з поданими тут визначеннями, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл і т.п.

Термін "алкілсульфоніламіно" означає радикал виду $-\text{NHSO}_2\text{R}$, де R є алкіл згідно з поданими тут визначеннями, наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно і т.п.

Термін "алкокси" означає $-\text{OR}$ радикал, де R є алкільна група згідно з визначенням вище, наприклад, метокси, етокси і т.п.

Термін "алкоксіалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщених принаймні однією алкоксигрупою, краще - однією або двома алкоксигрупами згідно з визначенням вище, наприклад, 2-метоксіетил, 1-, 2- або 3-метоксіпропіл, 2-етоксіетил і т.п.

Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал виду $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, де R є алкільна група згідно з визначенням вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

Термін "аміноалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщених принаймні одним, а краще - одним або двома $-\text{NRR}'$, де R є водень, алкіл, ацил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл або гетероциклоалкілалкіл, а R' є водень, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, арил,

аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероциклоалкілалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, амінокарбоніл або аміносультоніл згідно з поданими тут визначеннями, наприклад, амінометил, метиламіноетил, диметиламіноетил, 1,3-діамінопропіл, ацетиламінопропіл і т.п.

Термін "ацил" означає радикал виду $-COR$, де R є водень, алкіл, галоїдалкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл або гетероциклоалкіл згідно з поданими тут визначеннями, наприклад, форміл, ацетил, трифторацетил, бензоїл, піперазин-1-ілкарбоніл і т.п. Коли R є алкіл, він у даному описі зветься алкіл карбонілом.

Термін "ацилалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщених принаймні однією, а краще - однією ацильною групою або двома ацильними групами згідно з поданими тут визначеннями, наприклад, метилкарбонілметил, бензоїлетил, піперидин-1-ілкарбонілметил або етил і т.п.

Термін "амінокарбоніл" означає $-CONRR'$ радикал, де R та R' є незалежно вибраними серед водню, алкілу, арилу, аралкілу, гетероарилу, гетероаралкілу або гетероциклоалкілалкілу, або R та R' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу гетероциклоаміно згідно з поданими тут визначеннями.

Термін "аміносультоніл" означає $-SOaNRNR'$ радикал, де R та R' є незалежно вибраними серед водню, алкілу, арилу, аралкілу, гетероарилу, гетероаралкілу або гетероциклоалкілалкілу, або R та R' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу гетероциклоаміно згідно з поданими тут визначеннями.

Термін "тварина" означає людину, ссавця, відмінного від людини (наприклад, собаку, kota, кролика, корову, коня, вівцю, козу, свиню, оленя і т.п.), і тварину, що не є ссавцем (наприклад, птаха і т.п.).

Термін "ароматичний" використовується як ознака частини сполуки, в котрій атоми, що її складають, утворюють ненасичену кільцеву систему, де всі атоми в цій кільцевій системі є $5p^2$ -гібридизованими, а загальна кількість пі-електронів складає $4n+2$.

Термін "арил" означає моноциклічну або зливу біциклічну кільцеву збірку, яка містить від 6 до 10 атомів вуглецю в кільці, де кожне кільце є ароматичним, наприклад, феніл або нафтил.

Термін "арилокси" означає радикал виду $-OR$, де R є арил згідно з визначенням вище, наприклад, фенокси, нафтилокси і т.п.

Термін "арилоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)OR$, де R є арил згідно з визначенням вище, наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п.

Термін "аралкіл" означає радикал виду $-(алкілен)-R$, де R є арил згідно з визначенням вище, наприклад, бензил, фенетил і т.п.

Термін "аралкілокси" означає радикал виду $-OR$, де R є аралкіл згідно з визначенням вище, наприклад, бензилокси, фенетилокси і т.п.

Термін "аралкілоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)OR$, де R є аралкіл згідно з визначенням вище, наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл і т.п.

Термін "біологічний засіб" означає терапевтичний засіб, який одержують із живих організмів для лікування або полегшення певної хвороби. Біологічними засобами можуть бути, наприклад, білки (рекомбінантні або одержані із плазми), моноклональні або поліклональні, гуманізовані або мишачі антитіла, токсини, гормони і т.п. Сьогодні доступними є чимало біологічних засобів для лікування різноманітних хвороб, наприклад, раку, ревматоїдного артриту, гемофілії тощо.

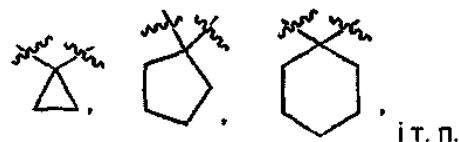
Термін "карбоксі" означає радикал виду $-C(O)OH$.

Термін "циклоалкіл" означає моновалентне насичене моноциклічне кільце, яке містить від трьох до восьми атомів вуглецю в кільці, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і т.п.

Термін "циклоалкілалкіл" означає радикал виду $-(алкілен)-R$, де R є циклоалкіл згідно з визначенням вище, наприклад, циклопропілметил, циклобутилетил, циклобутилметил і т.п.

Термін "циклоалкілоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)OR$, де R є циклоалкіл згідно з визначенням вище, наприклад, циклопропілоксикарбоніл, циклопентилоксикарбоніл і т.п.

Термін "циклоалкілен" означає двовалентне насичене моноциклічне кільце, яке містить від трьох до восьми атомів вуглецю в кільці. Наприклад, варіантами, в яких R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до котрого як R^1 , так і R^2 приєднані, утворюють "циклоалкілен", можуть бути такі:



Термін "хвороба" означає будь-який нездоровий стан тварини або частини її організму і, зокрема, нездоровий стан, який може бути викликаний застосуванням до цієї тварини медичним або ветеринарним втручанням або бути властивим для такого втручання, тобто бути його "побічним ефектом".

Терміни "одержаний із" або "виведений із" означають походження даного засобу із його первинного джерела.

Термін "шкідлива імунна реакція" означає імунну реакцію, яка перешкоджає ефективному лікуванню пацієнта або викликає у нього хворобу. Така реакція може виникати, наприклад, у відповідь на введення в організм пацієнта лікувального або діагностичного мишачого антитіла, в результаті чого в організмі пацієнта будуть вироблятися людські антитіла проти миші, що буде перешкоджати подальшим лікувальним заходам. Таке вироблення людських антитіл проти чистих мишачих моноклональних антитіл може перевищувати 70% (Khazaeli, M. B. et al J. Immunother. 1994, 15, pp 42-52; Dillman R. O. et al. Cancer Biother. 1994, 9, pp 17-28; Reinsberg, J. Hybridoma. 1995, 14, pp 205-

208). Іншим прикладом відомих засобів, на які шкідливо впливають імунні реакції, є фактори згортання крові і, зокрема, фактор VIII. При введенні останнього пацієнтам, що мають гемофілію А, фактор VIII відновлює здатність крові згортатися. Але хоча фактор VIII є людським білком, він все ж викликає імунну реакцію у хворих на гемофілію, оскільки ендogenous фактора VIII в їхній крові немає і він діє на їхню імунну систему як чужорідний антиген. Приблизно 29-33% нових пацієнтів виробляють антитіла, що зв'язують і нейтралізують уведений їм лікувальний фактор VIII (Lusher J. M. *Semin Thromb Hemost.* 2002, 28(3), pp 273-276). Для підтримання параметрів згортання крові в нормальних межах ці антитіла, що вчиняють нейтралізацію, викликають потребу вводити більші кількості фактора VIII і, таким чином, роблять витратним режим лікування через необхідність досягнення імунної толерантності (Briet E et al. *Adv. Exp. Med. Bio.* 2001, 489, pp 89-97). Ще одним імуногенним прикладом є аденовірусні фактори. Ретровірусна терапія на сьогоднішній день перебуває на експериментальному рівні свого розвитку і має обмежене застосування. Однією з причин цього є те, що застосування терапевтичного вірусу викликає імунну реакцію, здатну блокувати будь-яке наступне введення такого самого або аналогічного йому вірусу (Yiping Yang et al. *J. of Virology.* 1995, 69, pp 2004-2015). Це є безумовним доказом того, що ретровірусна терапія повинна базуватися на перехідній експерсії білка або прямому вбудовуванню вірусної послідовності у геном хазяїна. Скеровані на це дослідження спромоглися ідентифікувати численні епітопи вірусної нейтралізації, що розпізнаються антитілами хазяїна, (Hanne, Gahery-Segard et al. *J. of Virology* 1998, 72, pp 2388-2397), і це вказує на те, що одних лише вірусних модифікацій не буде достатньо для подолання цієї перешкоди. У зв'язку з цим, даний винахід пропонує процес, який дозволяє зробити аденовірусну терапію корисною при повторному застосуванні. Іншим прикладом імуногенного засобу, що викликає появу нейтралізуючих антитіл, є добре відомий косметичний засіб Botox. Білок ботулотоксину отримують шляхом очищення із ферментації *Clostridium botulinum*. Окрім косметики, його використовують як терапевтичний засіб для лікування м'язових розладів на зразок цервікальної дистонії. Після його повторного вживання у пацієнтів виробляються нейтралізуючі антитіла до цього токсину, внаслідок чого знижується його ефективність (Birklein F. et al *Ann Neurol* 2002, 52, pp 68-73; Rolhiik, J. D. et al *Neurol Clin. Neurophysiol.* 2001, 2001(3), pp 2-4). Значенням терміну "шкідлива імунна реакція" охоплюються також хвороби, що викликаються терапевтичними засобами. Одним із характерних прикладів цього є імунна реакція на терапевтичне втручання із застосуванням рекомбінантного людського еритропоєтину (ЕРО). Еритропоєтин використовують для стимулювання росту еритроцитів і відновлення числа еритроцитів у пацієнтів, які проходили курс хімотерапії або діалізу. У невеликого відсотка пацієнтів вироблялися антитіла до ЕРО, внаслідок чого ці пацієнти ставали толерантними як до введенного в них терапев-

тичного ЕРО, так і до власного ендogenous ЕРО (Casadevall, N. et al, *NEJM.* 2002, 346, pp 469-475). У них виникав розлад, чиста еритроцитна аплазія, при якій продукування еритроцитів значно зменшувалося (Gershon S. K. et. al *NEJM.* 2002, 346, pp 1584-1586). Це ускладнення ЕРО терапії, якщо його не лікувати, є летальним. Ще одним специфічним прикладом є мишаче антитіло, ОКТЗ (відоме також під назвою "Ортоклон" (Orthoclone)), яким є моноклональне антитіло, спрямоване на домен CD-3 активованих Т-клітин. У клінічних випробуваннях 20-40% пацієнтів, яким вводили ОКТЗ, продукували антитіла проти цього терапевтичного засобу. Ці антитіла не тільки нейтралізували даний засіб, але також стимулювали сильну імунну реакцію хазяїна. Ця імунна реакція є жорсткою настільки, що пацієнтам з високими титрами людських антитіл проти миші доводиться обмежувати вживання даного медикаменту (Інструкція з вживання на упаковці Ортоклону). І нарешті, ще один приклад, що стосується імунотерапії людини. Засіб під назвою Гуміра (Humira®) являє собою моноклональне антитіло проти TNF (фактор некрозу пухлин) і використовується при лікуванні пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит. При його відокремленому вживанні приблизно у 12% пацієнтів виробляються нейтралізуючі антитіла. Крім того, невеликий відсоток пацієнтів, що отримують цей препарат, заражаються також на стан, подібний системному червоному вовчаку, що є IgG-опосередкованою імунною реакцією, викликаною даним терапевтичним засобом (Інструкція з вживання на упаковці лікувального засобу Humira).

Прикладом "шкідливої імунної реакції" є також реакція хазяїна на низькомолекулярні ліки. Фахівцям у даній галузі добре відомо, що деякі хімічні структури кон'югують з білками-хазяїнами для стимуляції імунного розпізнавання (Ju. C. et al. 2002. *Current Drug Metabolism* 3, pp 367-377%; Kimber I. et al. 2002, *Toxicologic Pathology* 30, pp 54-58). Значна частина цих реакцій хазяїна опосередковується імуноглобуліном IgG. Специфічними IgG-опосередкованими "шкідливими імунними реакціями" є, наприклад: гемолітична анемія, синдром Стивена-Джонсона (Steven-Johnson) і медикаментозний вовчак.

Термін "галоїд" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "галоїдалкіл" означає алкіл згідно з визначенням вище, заміщений одним чи більше, наприклад, у кількості від одного до тринадцяти, краще - від одного до семи, атомами "галоїду". Згідно з визначеннями термінів, поданими в цьому описі, галоїдалкілом може бути моногалоїдалкіл, дигалоїдалкіл, три галоїдалкіл, пергалоїдалкіл і т.д., наприклад хлорметил, дихлорметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, перфторетил, 2,2,2-трифтор-1,1-дихлоретил і т.п.

Термін "галоїдалкілен" означає алкіленовий радикал згідно з визначенням вище, в якому від одного до чотирьох, а краще - один або два атоми водню в алкіленовому ланцюзі були заміщені атомом (або атомами) фтору.

Термін "галоїдалкоксо" означає радикал виду -OR, де R є галоїдалкільною групою згідно з визна-

ченим вище, наприклад, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, дифторметокси і т.п.

Термін "гетероарил" як група або частина групи означає ароматичну моноциклічну або біциклічну частину із 5-10 кільцевих атомів, у котрій один чи більше, у кращому варіанті один, два або три кільцевих атоми вибрані серед азоту, кисню або сірки, а решту кільця складають атоми вуглецю. Типовими гетероарильними кільцями є, наприклад, піроліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, піразоліл і т.п.

Термін "гетероарилокси" означає радикал виду $-O-R$, де R є гетероарил згідно з визначенням вище, наприклад, фуранілокси, піридинілокси, індолілокси і т.п.

Термін "гетероарилоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)O-R$, де R є гетероарил згідно з визначенням вище, наприклад, піридинілоксикарбоніл, піримідинілоксикарбоніл і т.п.

Термін "гетероаралкіл" означає радикал виду $-(алкілен)-R$, де R є гетероарил згідно з визначенням вище, наприклад, піридинілметил, 1- або 2-фуранілетил, імідазолілметил і т.п.

Термін "гетероаралкілокси" означає радикал виду $-O-R$, де R є гетероаралкіл згідно з визначенням вище, наприклад, піридинілметилокси, фуранілметилокси і т.п.

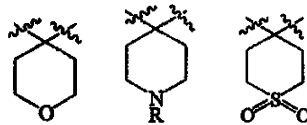
Термін "гетероаралкілоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)O-R$, де R є гетероаралкіл згідно з визначенням вище, наприклад, піридинілметилоксикарбоніл, піримідинілметилоксикарбоніл і т.п.

Термін "гетероциклоалкіл" означає насичений або частково ненасичений, моно-або біциклічний радикал з 4, 5 або 6 атомами вуглецю в кільці, де один або більше, а в кращому варіанті один, два або три кільцеві атоми вуглецю є заміщеними гетероатомом, вибраним серед $-N=$, $-N-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ або $-S(O)_2-$, а також де один або два атоми вуглецю в кільці в разі потреби може бути заміщені кетогрупою $(-CO-)$. Гетероциклоалкільне кільце в разі потреби може бути сконденсованим з циклоалкілним, арильним або гетероарильним кільцем згідно з поданими тут визначеннями. Типовими прикладами цих груп є імідазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолін-1-оксид, тіоморфолін-1,1-діоксид, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксо-тетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксотетрагідротіопіраніл, індолініл, піперазиніл, піперидил, піролідиніл, піролініл, хінуклідиніл, 3,4-дигідроізохінолініл, дигідроіндоліл і т.п.

Якщо гетероциклоалкільна група містить принаймні один атом азоту в кільці, вона в даному описі зветься "гетероциклоаміногрупою" і являє собою підмножину гетероциклоалкільної групи згідно з визначенням вище.

Термін "гетероциклоалкілен" означає двовалентну гетероциклічну групу, що відповідає даному тут визначенню. Наприклад, у випадку, в якому R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до котрого як R^3 , так і R^4 приєднані, утворюють гетероцик-

ліалкілен, гетероциклічними групами є, зокрема, такі:



в котрих R є замісник, визначений в розділі Суть винаходу.

"Гетероциклоалкілалкіл" означає радикал виду $-(алкілен)-R$, де R є гетероциклоалкіл згідно з визначенням вище, наприклад, піролідинілметил, тетрагідрофуранілетил, піридинілметилпіперидинілметил і т.п.

Термін "гетероциклоалкілоксикарбоніл" означає радикал виду $-C(O)OR$, де R є гетероциклоалкіл згідно з визначенням вище, наприклад, піридинілоксикарбоніл, піримідинілоксикарбоніл і т.п.

Термін "гідрокси" означає радикал виду $-OH$. Якщо не зазначено іншого, то до числа сполук згідно з даним винаходом, які містять гідроксирадикали, входять поряд з іншими їхні захищені похідні. Захисними групами, підходящими гідроксичастин, є, наприклад, бензил і т.п.

Термін "гідроксіалкіл" означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, заміщених однією або двома гідроксигрупами, за умови, що в разі наявності двох гідроксигруп вони не є обидві на одному й тому самому атомі вуглецю. Типовими гідроксіалкільними групами є, наприклад, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксіетил, 2,3-дигідроксибутил, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропіл, а кращими серед них є 2-гідроксіетил, 2,3-дигідроксипропіл та 1-(гідроксиметил)-2-гідроксіетил.

Термін "ізомери" означає сполуки, що описуються формулою (I) і мають ідентичні молекулярні формули, але різняться між собою своєю природою або послідовністю зв'язування їхніх атомів чи упорядкуванням їхніх атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються між собою упорядкуванням їхніх атомів у просторі, зветься "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальним відбиттям один одного, зветься "діастереомерами", а стереоізомери, які є дзеркальними відбиттями, що не накладаються одне на одне, зветься "енантіомерами", а іноді також "оптичними ізомерами". Атом вуглецю, зв'язаний з чотирма неідентичними замісниками, зветься "хіральним центром". Сполука з одним хіральним центром, яка має дві енантіомерні форми протилежної хіральності, зветься "рацемічною сумішшю". Сполука, яка має два і більше хіральних центрів, має 2^{n-1} енантіомерних пар, де n є числом хіральних центрів. Сполуки з двома і більше хіральними центрами можуть існувати або у формі індивідуального діастереомеру, або у формі суміші діастереомерів, що зветься "діастереомерною сумішшю" При наявності лише одного хі-

рального центра стереоізомер може характеризуватися абсолютною конфігурацією цього хірального центра. Абсолютна конфігурація означає просторове упорядкування замісників, приєднаних до цього хіального центра. Для енантіомерів є характерною абсолютна конфігурація їхніх хіральних центрів, і описуються вони за правилами Кана-Інгольда-Прелого (Cahn, Ingold and Prelog) R- і S-упорядкування. Фахівцям у даній галузі є добре відомими конвенції стосовно стереохімічної нomenклатури, методи визначення стереохімії і розділення стереоізомерів, наприклад, ("Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992). Цілком зрозуміло, що назви та ілюстрації, використані в даній заявці для описання сполук за формулою (I), передбачають охоплення ними також всіх можливих стереоізомерів.

Терміни "необов'язковий", "необов'язково" і "в разі потреби може бути" означають, що описувана слідом за ними подія або обставина може мати місце або може не мати місця, і що цей опис передбачає рівною мірою існування варіантів, у котрих дана подія або обставина має місце, і варіантів, у котрих вона не має місця. Наприклад, фраза "де ароматичне кільце у R^a в разі потреби може бути заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними серед алкілу" означає, що ароматичне кільце може бути або може не бути заміщеним алкілом для того, щоб лежати в межах об'єму даного винаходу.

Об'ємом даного винаходу охоплюються також N-оксидні похідні сполуки за формулою (I). N-оксидною похідною є сполука за формулою (I), в котрій атом азоту є в окисленому стані (тобто N→O), наприклад, піридин-N-оксид, і котра володіє бажаною фармакологічною активністю.

Термін "патологія" хвороби означає природу, причини і розвиток хвороби, а також структурні та функціональні зміни, що є результатом процесів хвороби.

Термін "фармацевтично прийнятний" використовується як ознака того, що є підходящим для застосування у готуванні фармацевтичного складу і в загальному випадку є безпечним, нетоксичним і ні в біологічному відношенні, ні будь-яким іншим чином не є небезпечним, і всього того, що є прийнятним для застосування у ветеринарії, а також у фармацевтиці для людей.

Вираз "фармацевтично прийнятні солі" означає солі сполук за формулою (I), які є фармацевтично прийнятними згідно з поданим вище визначенням і володіють бажаною фармакологічною активністю. До таких солей належать, у тому числі, солі приєднання кислот, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, фосфорною кислотою і т.п., або з органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, пропіоною кислотою, гексановою кислотою, гептановою кислотою, циклопентанепропіоною кислотою, гліколевою кислотою, піровиноградною кислотою, молочною кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, малеїною кислотою, фума-

ровою кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, бензойною кислотою, о-(4-гідроксибензоїл)бензойною кислотою, коричною кислотою, манделовою кислотою, метилсульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, 1,2-етандисульфоною кислотою, 2-гідроксietансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, р-хлорбензолсульфоною кислотою, 2-нафталінсульфоною кислотою, р-толуолсульфоною кислотою, камфоросульфоною кислотою, 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоною кислотою, глюкогептоною кислотою, 4,4'-метилен-біс-(3-гідроксі-2-ен-1-карбоною кислотою), 3-фенілпропіоною кислотою, триметилоцтовою кислотою, третинною бутилоцтовою кислотою, лаурилсірчаною кислотою, глюконовою кислотою, глутаміною кислотою, гідроксинафтоїною кислотою, саліциловою кислотою, стеариною кислотою, муконовою кислотою і т.п.

Фармацевтично прийнятними солями можуть бути також солі приєднання основ, котрі можуть утворюватися коли наявні кислотні протони є здатними реагувати з неорганічними або органічними основами. Прийнятними неорганічними основами є, наприклад, гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію і гідроксид кальцію. До числа прийнятних органічних основ входять, наприклад, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін і т.п.

Даним винаходом передбачені також проліки сполуки за формулою (I). Проліками є сполука, здатна перетворюватися *in vivo* метаболічним шляхом (наприклад, шляхом гідролізу) на сполуку за формулою (I). Наприклад, естер сполуки за формулою (I), який містить гідрокси групу, може шляхом гідролізу перетворюватися *in vivo* на батьківську молекулу. В альтернативному варіанті естер сполуки за формулою (I), який містить карбоксигрупу, може шляхом гідролізу перетворюватися *in vivo* на батьківську молекулу. Підходящими естерами сполуки за формулою (I), які містять гідроксигрупу, є, наприклад, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-β-гідроксинафтоати, гентизати, ізетіонати, ди-р-толуїлтартрати, метилсульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, р-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і хінати. Підходящими естерами сполук за формулою (I), які містять карбоксигрупу, є, наприклад, сполуки, описані в роботі (Leinweber, F.J. DrugMetab. Res., 1987, 78, page 379). Особливо корисний клас естерів сполук за формулою (I), які містять гідроксигрупу, може бути створений із кислотних частин, вибраних серед описаних у роботі (Bundgaard et al, J. Med. Chem., 1989, 32, pp 2503-2507), і включає у себе заміщені (амінометил)-бензоати, наприклад, діалкіламінометилбензоати, в котрих дві алкільні групи можуть бути об'єднані разом і/або обірвані атомом кисню або необов'язково заміщенням атомом азоту, наприклад алкільованим атомом азоту, і зокрема, (морфолінометил)бензоати, наприклад 3- або 4-(морфолінометил)бензоати, і (4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати, наприклад 3- або 4-(4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати.

Термін "захищені похідні" означає похідні сполук за формулою (I), у котрих хімічно активний сайт або сайти блоковані захисними групами. Захищені похідні сполук за формулою (I) можуть використовуватися у виготовленні сполук за формулою (I) або самі по собі можуть служити активними інгібіторами катепсину S. Вичерпний перелік підходящих захисних груп можна знайти в роботі (T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999).

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, яка при її введенні тварині для лікування хвороби є достатньою для здійснення цього лікування.

Термін "лікування" означає будь-яке введення сполуки згідно з даним винаходом і охоплює своїм значенням:

(1) запобігання виникненню хвороби у тварини, яка може бути схильною до цієї хвороби, але ще її не має або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної хвороби;

(2) інгібування хвороби у тварини, яка має цю хворобу або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної хвороби (тобто, припинення подальшого розвитку патології чи симптоматології); або

(3) поліпшення стану хворої тварини, яка має дану хворобу або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної хвороби (тобто, повернення у зворотному напрямку розвитку патології і/або симптоматології).

Термін "лікування" з погляду комбінаційної терапії, тобто застосування разом з біологічним засобом, означає будь-яке введення сполуки згідно з даним винаходом і охоплює своїм значенням:

(1) запобігання виникненню імунної реакції у тварини, яка може бути схильною до даної імунної реакції, але ще її не має або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної імунної реакції;

(2) інгібування імунної реакції у тварини, яка має дану імунну реакцію або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної імунної реакції (тобто, припинення подальшого розвитку патології чи симптоматології); або

(3) поліпшення імунної реакції у тварини, яка має дану імунну реакцію або виявляє ознаки патології чи симптоматології даної імунної реакції (тобто зниження ступеню або тяжкості, чи тривалості очевидних проявів даної імунної реакції або повернення у зворотному напрямку розвитку патології і/або симптоматології, наприклад, зменшення зв'язування і презентації антигенних пептидів молекулами II класу ГКГ, зниження активації Т-клітин і В-клітин, зниження гуморальних та клітинно-опосередкованих реакцій і, наскільки це може бути прийнятним для конкретної імунної реакції, вгамування запалення, застою, болю, некрозу, зниження втрати ефективності біологічного засобу і т.п.).

Вираз "де ароматичне або аліциклическе кільце в R^5 в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^a , незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду; або в разі потреби може бути заміщене одним чи двома R^b , незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкокси-

карбонілу, та одним R^c , вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу,..." у визначенні R^5 у сполуці за формулою (I) означає, що всі ароматичні та аліциклическі кільця в об'ємі R^5 , прямо або непрямо приєднані (наприклад, R^5 є циклоалкілалкіл, -алкілен- $X-R^9$, де X є таким, як визначено в розділі Суть винаходу, а R^9 є арил, аралкіл і т.д.), в разі потреби можуть бути заміщені на R^a або на R^b і R^c , або тільки на R^c .

Кращі варіанти здійснення винаходу

I. Певні сполуки за формулою (I) у найширших межах об'єму, визначеного в розділі Суть винаходу, є кращими. Наприклад:

(A) Кращою групою сполук є така, в котрій:

R^1 є водень або метил, а краще - водень;

R^2 є циклопропіл, 1-фенілетил[-CH(C₆H₅)CH₃] або 1H-піразол-5-іл, а краще - циклопропіл.

(1) У визначеній вище кращій групі (A) і більш кращій групі, що в неї входить, більш кращою групою сполук є така, де R^3 є водень, а R^4 є алкіл, краще - метил, етил, пропіл або бутіл, а ще краще, якщо R^4 є етил або пропіл.

(2) У визначеній вище кращій групі (A) і більш кращій групі, що в неї входить, більш кращою групою сполук є така, де R^3 є алкіл, краще - метил або етил, а R^4 є алкіл, краще - метил, етил, пропіл або бутіл, а ще краще, якщо R^4 є метил. У кращому варіанті R^3 та R^4 є метил.

(3) У визначеній вище кращій групі (A) і більш кращих групах, що в неї входять, більш кращою групою сполук є така, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілен, краще - циклопропілен, циклопентилен або циклогексилен, а ще краще - циклопропілен.

(4) У визначеній вище кращій групі (A) і більш кращій групі, що в неї входить, більш кращою групою сполук є така, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піперидин-4-іл, заміщений на атомі азоту етилом, 2,2,2-трифторетилем або циклопропілом, тетрагідропіран-4-ілом, тетрагідротіопіран-4-ілом або 1,1-діоксотетрагідротіопіран-4-ілом.

(i) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 1,1,2,2,2-пентафторетил, 1,1,2,2,3,3,3-гептафторпропіл, а R^7 та R^8 є водні.

(ii) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R^7 є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, а R^8 є водень.

(iii) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-

пентафторетил, R є алкіл, у кращому варіанті метил, етил або пропіл, а R є водень.

(iv) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R⁷ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил або 2,2,2-трифторетил, а R⁸ є арил, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл. У ще кращому варіанті R⁶ та R⁷ є трифторметилами, а R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, або 3,5-дифторфеніл.

(iv) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,3-пентафторетил, R⁷ є алкіл, у кращому варіанті метил або етил, а R⁸ є арил, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл. У ще кращому варіанті R⁶ є трифторметил, R⁷ є метил, а R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, або 3,5-дифторфеніл.

(v) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R⁷ є водень, а R⁸ є арил, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, або 3,5-дифторфеніл. У ще кращому варіанті R⁶ є трифторметил, а R⁸ є феніл, 4-фторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, краще - 2,4-дифторфеніл.

(vi) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R⁷ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил або 2,2,2-трифторетил, а R⁸ є гетероарил, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є індол-5-іл, бензоксазол-5-іл, тіофен-3-іл, тіофен-2-іл, фуран-2-іл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, піридин-2-іл, імідазол-5-іл, піримідин-2-іл, піразин-2-іл, піримідин-5-іл, піримідин-4-іл, піридазин-4-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-2-іл, [1,2,3]тіадіазол-4-іл, імідазол-4-іл, піразол-4-іл, тіазол-2-іл, піразол-4-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, який в разі потреби може бути заміщений одним або двома метилами.

(vii) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R⁷ є алкіл, у кращому варіанті метил або етил, а R⁸ є гетероарил, який в разі потреби може бути замі-

щений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є індол-5-іл, бензоксазол-5-іл, тіофен-3-іл, тіофен-2-іл, фуран-2-іл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, піридин-2-іл, імідазол-5-іл, піримідин-2-іл, піразин-2-іл, піримідин-5-іл, піримідин-4-іл, піридазин-4-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-2-іл, [1,2,3]тіадіазол-4-іл, імідазол-4-іл, піразол-4-іл, тіазол-2-іл, піразол-4-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, який в разі потреби може бути заміщений одним або двома метилами.

(viii) У визначених вище кращих групах (A) і A(1-4), а також більш кращих групах, що в них входять, більш кращою групою сполук є така, де R⁶ є галоїдалкіл, у кращому варіанті трифторметил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R⁷ є водень, а R⁸ є гетероарил, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹. У кращому варіанті R⁸ є індол-5-іл, бензоксазол-5-іл, тіофен-3-іл, тіофен-2-іл, фуран-2-іл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, піридин-2-іл, імідазол-5-іл, піримідин-2-іл, піразин-2-іл, піримідин-5-іл, піримідин-4-іл, піридазин-4-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-2-іл, [1,2,3]тіадіазол-4-іл, імідазол-4-іл, піразол-4-іл, тіазол-2-іл, піразол-4-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, який в разі потреби може бути заміщений одним або двома метилами.

(a) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є циклоалкілалкіл, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R⁹, незалежно вибраними серед алкілу або галоїду, або R^c, вибраним серед аралкілу або гетероаралкілу, краще - 1-метилциклопентилметилу, 1-метилциклогексилметилу, 1-метилциклобутилметилу, 1-метил-3,3-дифторциклобутил метилу, 1-метил-4,4-дифторциклогексилметилу, 1-бензилциклопропілметилу, 1-тіазол-2-ілметилциклопропілметилу або 1-метил-3,3-дифторциклопентилметилу.

(b) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є алкіл, краще - 2,2-диметилпропіл, 3,3-диметилпентил, 2,2,3,3-тетраметилбутил.

(c) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є галоїдалкіл, краще - 2,2-дихлоретил, 3,3,3-трифторпропіл, 2,2-трифторметилетил або 2,2,2-трифторетил.

(d) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є галоїдалкіл, заміщений арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, краще - 2,2-дифтор-3-фенілпропіл, 2,2-дифтор-3-тетрагідропіран-4-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-морфолін-4-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-піридин-2-ілпропіл, 2,2-дифтор-3-піридин-3-ілпропіл або 2,2-дихлор-3-фенілпропіл.

(е) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R^5 є аралкіл, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R^a , незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду, або який в разі потреби може бути заміщений одним або двома R^b , незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c , вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, гетероциклоалкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносультонілу або $-SO_2R^{11}$ (де R^{11} є алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d , незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду. У кращому варіанті R^5 є бензил, 4-метоксибензил, 3,4-дихлорбензил, 2-хлорбензил, 4-етоксибензил, біфен-4-ілметил, нафт-1-ілметил, нафт-2-ілметил, 4-хлорбензил, 3-хлорбензил, 4-фторбензил, 2-фенетил, 4-гідроксибензил, 2-(4-гідроксифеніл)етил, 2,6-дифторбензил, біфеніл-3-ілметил, 3-фенілпропіл або 2,2-диметил-3-фенілпропіл. У кращому варіанті R^5 є 2-хлорбензил, 3-хлорбензил або 4-фторбензил.

(f) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є гетероаралкіл, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R^a, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду; або який в разі потреби може бути заміщений одним або двома R^b, незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c, вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносольфонілу або -SO₂R¹¹ (де R¹¹ є алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду. У кращому варіанті R⁵ є 2-бромтіофен-5-ілметил, піридин-4-ілметил або 2,2-диметил-3-піридин-3-ілпропіл.

(g) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих

групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R^5 є -(алкіленалкілен)- $S(O)_2$ - R^9 , де R^9 є алкіл, краще - R^5 є метилсульфонілметил, етилсульфонілметил, пропіл-1-сульфонілметил, 2-метилпропілсульфонілметил, 2-метилсульфонілметил або 2-етилсульфонілметил.

(h) У визначеннях вище кращих груп (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R^5 є -(алкілен)-S(O)₂-R⁹, де R⁹ є арил або аралкіл, який в разі потреби може бути заміщений одним, двома або трьома R^a, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїд, або який в разі потреби може бути заміщений одним або двома R^b, незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїд, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c, вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносульфонілу або -SO₂R¹¹ (де R¹¹ є алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду. У кращому варіанті R⁵ є 2-дифторметоксифенілметансульфонілметил, 2-фенілсульфонілметил, 4-фторфенілметансульфонілметил, 4-амінокарбонілфенілметансульфонілметил, піперазин-1-ілфенілметансульфонілметил, 3-фторфенілметансульфонілметил, 3-фторфенілметансульфонілпіетил, 2,4,6-трифторфенілметансульфонілметил, 2-, 3- або 4-трифторметилфенілметансульфонілметил, фенілметансульфонілметил, 2-(2-, 3- або 4-трифторметилфеніл)сульфонілметил або 2-(2-, 3- або 4-фторфеніл)сульфонілметил.

(i) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є -(алкілен)-S(O)₂-R⁹, де R⁹ є гетероарил або гетероаралкіл, в разі потреби заміщений одним, двома або трьома R^a, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду; або в разі потреби заміщений одним або двома R^b, незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c, вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкіларалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкіларалкілу, ацилу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносульфонілу або -SO₂R¹¹ (де

R^{11} є алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл; а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d , незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду. У кращому варіанті R^5 є піридин-2-ілметансульфонілметил, піридин-3-ілметансульфонілметил, піридин-4-ілметансульфонілметил, 3-дифторметоксипіридин-2-ілметансульфонілметил, 2-дифторметоксипіридин-3-ілметансульфонілметил, 4-дифторметоксипіридин-3-ілметансульфонілметил, 3-дифторметоксипіридин-4-ілметансульфонілметил, піримідин-2-ілметансульфонілметил, піримідин-5-ілметансульфонілметил, 3-трифторметилпіридин-2-ілметансульфонілметил, 4-трифторметилпіридин-3-ілметансульфонілметил, 3,5-диметилізоксазол-4-ілметансульфонілметил, 2-фторфуран-5-ілметансульфонілметил, 2-метилтіазол-4-ілметансульфонілметил, фуран-2-ілметансульфонілметил, 2-піридин-2-ілметансульфонілметил, 2-піридин-3-ілметансульфонілметил, 2-піридин-3-ілсульфонілетил, 2-піридин-4-ілсульфонілетил, 3-піридин-3-ілсульфонілпропіл, 1,3,5-триазин-2-ілметансульфонілметил, 1,3,4-тіадіазол-2-ілметансульфонілметил, оксазол-5-ілметансульфонілметил, тіазол-5-ілметансульфонілметил або тіазол-2-ілметансульфонілметил.

У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R^5 є -(алкілен)-S(O)₂R⁹, де R⁹ є гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, в разі потреби заміщений одним, двома або трьома R^a, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, ціано або галоїду, або в разі потреби заміщений одним або двома R^b, незалежно вибраними серед водню, алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси, галоїду, карбокси або алкоксикарбонілу, та одним R^c, вибраним серед гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, арилу, гетероарилу, алалкілу, гетероаралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, ацилу, арилоксикарбонілу, аралкілоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, гетероаралкілоксикарбонілу, арилокси, гетероарилокси, аралкілокси, гетероаралкілокси, амінокарбонілу, аміносульфонілу або -SO₂R¹¹ (де R¹¹ є алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл); а також де ароматичне або аліциклічне кільце в R^c в разі потреби може бути заміщене одним, двома або трьома R^d, незалежно вибраними серед алкілу, галоїдалкілу, алкокси, гідрокси, галоїдалкокси або галоїду. У кращому варіанті R⁵ є піперидин-1-ілсульфонілметил або піперидин-4-ілметансульфонілметил де атом азоту в піперидиновому кільці є заміщений на метил, етил, ацетил, метилсульфоніл або аміносульфоніл, тетрагідропіран-4-ілсульфонілметил, тетрагідропіран-4-ілсульфонілметил, 1,1-

діоксотетрагідротіопіран-4-ілметансульфонілметил або морфолін-4-ілметансульфонілметил.

(k) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, ще більш кращою групою сполук є така, де R⁵ є -(алкілен)-S(O)₂R⁹, де R⁹ є циклоалкілалкіл, а в кращому варіанті R⁵ є циклопропілметилсульфонілметил.

(l) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, R⁵ є етилсульфонілметил, 2-метилсульфонілетил, 2-метилпропілсульфонілметил, бензолсульфонілметил, 2-фенілсульфонілетил, нафт-2-ілметансульфонілметил, біфеніл-2-ілметансульфонілметил, біфеніл-4-ілметансульфонілметил, фенілметансульфонілметил, 2-фенілметансульфонілетил, 4-трет-бутилфенілметансульфонілметил, 2-фторфенілметансульфонілметил, 3-фторфенілметансульфонілметил, 4-фторфенілметансульфонілметил, 2-фторфенілметансульфонілметил, 3-хлорфенілметансульфонілметил, 4-хлорфенілметансульфонілметил, 2-хлорфенілметансульфонілметил, метоксифенілметансульфонілметил, 4-метоксифенілметансульфонілметил, 2-трифторметоксифенілметансульфонілметил, 3-трифторметоксифенілметансульфонілметил, 4-трифторметоксифенілметансульфонілметил, 2-трифторметилфенілметансульфонілметил, 3-трифторметилфенілметансульфонілметил, 4-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2-ціанофенілметансульфонілметил, 3-ціанофенілметансульфонілметил, 2-бромфенілметансульфонілметил, 2-метилфенілметансульфонілметил, 3-метилфенілметансульфонілметил, 4-метилфенілметансульфонілметил, 2-(4-трифторметоксибензолсульфоніл)етил, 2-(3-трифторметоксибензолсульфоніл)етил, 2-(2-трифторметоксибензолсульфоніл)етил, 2-дифторметоксифенілметансульфонілметил, 3-дифторметоксифенілметансульфонілметил, 4-дифторметоксифенілметансульфонілметил, 2-(4-дифторметоксибензолсульфоніл)етил, 2-(2-дифторметоксибензолсульфоніл)етил, 2-(3-дифторметоксибензолсульфоніл)етил, 3-хлор-2-фторфенілметансульфонілметил, 3,5-диметилфенілметансульфонілметил, 3,5-біс-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2,5-дифторфенілметансульфонілметил, 2,6-дифторфенілметансульфонілметил, 2,3-дифторфенілметансульфонілметил, 3,4-дифторфенілметансульфонілметил, 2,4-дифторфенілметансульфонілметил, 2,5-дифторфенілметансульфонілметил, 3,4-дихлорфенілметансульфонілметил, 2,6-дихлорфенілметансульфонілметил, 2-фтор-3-метилфенілметансульфонілметил, 4-фтор-2-трифторметоксифенілметансульфонілметил, 2-фтор-6-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2-фтор-3-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2-фтор-4-

трифторметилфенілметансульфонілметил, 2-фтор-5-трифторметилфенілметансульфонілметил, 4-фтор-3-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2-хлор-5-трифторметилфенілметансульфонілметил, 2,4,6-трифторфенілметансульфонілметил, 2,4,5-трифторфенілметансульфонілметил, 2,3,4-трифторфенілметансульфонілметил, 2,3,5-трифторфенілметансульфонілметил, 2,5,6-трифторфенілметансульфонілметил, 3,4,5-триметоксифенілметансульфонілметил, піридин-2-ілметансульфонілметил, піридин-3-ілметансульфонілметил, піридин-4-ілметансульфонілметил, 2-(піридин-2-ілсульфоніл)етил, 2-(піридин-4-ілсульфоніл)етил, оксипіридин-2-ілметансульфонілметил, циклогексилметансульфонілметил, циклогексилметансульфонілметил, циклопропілметансульфонілметил, тіофен-2-сульфонілметил, 5-хлортієн-2-ілметансульфонілметил або 3,5-диметилізоксазол-4-ілметансульфонілметил.

(m) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, R⁵ є 1-етоксикарбонілпіперидин-4-ілметил, 1-метилпіперидин-4-ілметил, 2-тетрагідропіран-4-ілметил, піролідін-1-ілметил, піперидин-1-ілметил, морфолін-4-ілметил, 2-морфолін-4-ілметил, тіоморфолін-4-ілметил, 1-оксо-тіоморфолін-4-ілметил, 1,1-діоксотіоморфолін-4-ілметил, тетрагідротіопіран-4-ілметил, 1-оксотетрагідротіопіран-4-ілметил, 1,1-діоксотетрагідротіопіран-4-ілметил, 1-метилпіперазин-4-ілметил, бензилоксиметил, етоксиметил, ізопропілоксиметил, 2-піперидин-1-ілметил, 2-піролідін-1-ілметил, трет-бутилоксиметил, імідазол-4-ілметил, індол-3-ілметил, індол-2-ілметил, 1-бензил-імідазол-4-ілметил, 4-етил-4-метилпіперидин-1-ілметил, індол-1-ілметил, 1-метил-піперидин-2-ілметил, 2,2-дифтор-3-тієн-2-ілметил або піридин-4-ілметил.

(n) У визначених вище кращих групах (A), A(1-4), A(i-viii) та A(1-4)(i-viii), а також більш кращих групах, що в них входять, R⁵ є 3,5-диметилізоксазол-4-ілметансульфонілметил; 2-CF₃метилфенілметансульфонілметил, 3-CF₃піридин-2-ілметансульфонілметил, 2-F-фуран-5-ілметансульфонілметил, 2-метилтіазол-4-ілметансульфонілметил, тетрагідропіран-4-ілметансульфонілметил, 1,1-діоксо-1λ⁶-гесагідротіопіран-4-ілметансульфонілметил, 1-етилпіперидин-4-ілметансульфонілметил, 2-оксо-тетрагідропіримідин-4-ілметансульфонілметил, 1-етил-2-оксопіридин-4-ілметансульфонілметил, 1-ацетилпіперидин-4-ілметансульфонілметил, 1-етоксикарбонілпіперидин-4-ілметансульфонілметил, 1-метилсульфонілпіперидин-4-ілметансульфонілметил, 1-циклопропілпіперидин-4-ілметансульфонілметил, 1-ацетилазетидин-3-ілметансульфонілметил, 1-етоксикарбонілазетидин-3-ілметансульфонілметил, 1-метилсульфонілазетидин-3-ілметансульфонілметил, 1-етилазетидин-3-

ілметансульфонілметил, 1-циклопропілазетидин-3-ілметансульфонілметил, фуран-2-ілметансульфонілметил, дифтор-(4-фторфеніл)метансульфонілметил, дифтор-(піразин-2-іл)метансульфонілметил, дифтор-(2-дифторметоксифеніл)метансульфонілметил, 1-ацетилпіперидин-4-ілсульфонілметил, 1-етоксикарбонілпіперидин-4-ілсульфонілметил, 1-циклопропілпіперидин-4-ілсульфонілметил, 2-(піридин-3-іл)етансульфонілметил, 2-(піридин-4-іл)етансульфонілметил, 3-(піридин-2-іл)пропансульфонілметил, 2,6-дифторфенілметансульфоніл, [1,3,5]тріазин-2-ілметансульфонілметил, [1,3,4]тіадіазол-2-ілметансульфонілметил, оксазол-5-ілметансульфонілметил, тіазол-5-ілметансульфонілметил, 4-фторфенілметансульфонілметил, 4-амінокарбонілфенілметансульфонілметил, 4-піперазин-4-ілфенілметансульфонілметил, 5-фторіндол-3-ілметансульфонілметил, 4,6-дифторіндол-3-ілметансульфонілметил, 1-метиліндол-3-ілметансульфонілметил, 4-фторіндол-3-ілметансульфонілметил, 2-(5-фторіндол-3-іл)етансульфонілметил, 2-(4,6-дифторіндол-3-іл)етансульфонілметил, 2-(1-метиліндол-3-іл)етансульфонілметил, 2-(4-фторіндол-3-іл)етансульфонілметил, 2-хінолін-3-ілметансульфонілметил, 2-хінолін-2-ілметансульфонілметил, ізохінолін-3-ілметансульфонілметил, 2-(ізохінолін-3-іл)етансульфонілметил, 2,4-дифторпіридин-3-ілметансульфонілметил, 3,4-дифторпіридин-4-ілметансульфонілметил, 2-(2,4-дифторпіридин-3-іл)етансульфонілметил, 2-(3,4-дифторпіридин-4-іл)етансульфонілметил, фтор-(2,4-дифторпіридин-3-іл)метансульфонілметил, фтор-(3,4-дифторпіридин-4-іл)метансульфонілметил, 2,4-диCF₃піридин-3-ілметансульфонілметил, 3,4-диCF₃піридин-4-ілметансульфонілметил, 2-(2,4-диCF₃піридин-3-іл)етансульфонілметил, 2-(3,4-диCF₃піридин-4-іл)етансульфонілметил, фтор-(2,4-диCF₃піридин-3-іл)метансульфонілметил, фтор-(3,4-диCF₃піридин-4-іл)метансульфонілметил, 4-F-піридин-3-ілметансульфонілметил, 3-F-піридин-5-ілметансульфонілметил, 2-F-піридин-5-ілметансульфонілметил, 2-F-піридин-3-ілметансульфонілметил, 5-F-піридин-2-ілметансульфонілметил, 4-F-піридин-2-ілметансульфонілметил, 4-F-1-оксопіридин-3-ілметансульфонілметил, 3-F-1-оксопіридин-5-ілметансульфонілметил, 2-F-1-оксопіридин-5-ілметансульфонілметил, 2-F-1-оксопіридин-3-ілметансульфонілметил, 5-F-1-оксопіридин-2-ілметансульфонілметил, 4-F-1-оксопіридин-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-піридин-5-ілметансульфонілметил, 3-F-піридин-2-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-піридин-3-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-1-оксопіридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-1-оксопіридин-5-ілметансульфонілметил, 3-F-1-оксопіридин-2-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-1-оксопіридин-3-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-1-оксопіридин-2-ілметансульфонілметил, 2-CH₃-піридин-6-

4-іл)піридин-3-ілметансульфонілметил, 3-(піридин-4-іл)піридин-4-ілметансульфонілметил, 2-[6-(піридин-4-іл)піридин-2-іл]-етансульфонілметил, 2-[3-(піридин-4-іл)піридин-2-іл]етансульфонілметил, 2-[4-(піридин-4-іл)піридин-3-іл]етансульфонілметил, 2-[3-(піридин-4-іл)піридин-4-іл]етансульфонілметил, 2,2-диметилциклопропілметансульфонілметил, біфен-2-ілметансульфонілметил, 2-тіофен-2-ілфенілметансульфонілметил, 2-тіазол-2-ілфенілметансульфонілметил, 2-тіазол-5-ілфенілметансульфонілметил, 2-[1.2,3]тіадіазол-5-ілфенілметан-сульфонілметил, 2-ізоксазол-5-ілфенілметансульфонілметил, 2-(1-метилпіразол-5-іл)феніл-метансульфонілметил, 2-[1.2,3]триазол-5-ілфенілметансульфонілметил, 2-[1.2,3]оксадіазол-5-ілфенілметансульфонілметил, 2-[(1.2,3)триазол-5-іл]фенілметансульфонілметил, 2-[(1.2,3)триазол-1-іл]фенілметансульфонілметил, оксазол[5,4-b]піридин-2-ілметан-сульфонілметил, оксазол[4,5-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, оксазол[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, бензимидазол-5-ілметансульфонілметил, бензимидазол-4-ілметансульфонілметил, 3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, 1-CF₃-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, 1-CF₃-1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, тіазол[5,4-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, тіазол[4,5-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, тіазол[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 5-CF₃тіазол[5,4-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-тіазол[4,5-c]піридин-ілметансульфонілметил, 7-CF₃-тіазол[4,5-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-1H-пірол[3,2-c]піридин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-ілметансульфонілметил, імідазол[1,2-c]піримідин-2-метансульфонілметил, 8-CF₃-імідазо[1,2-c]піримідин-2-метансульфонілметил, імідазо[1,2-a]піримідин-2-метансульфонілметил, 8-CF₃-імідазо[1,2-b]піридазин-2-ілметансульфонілметил, імідазо[1,2-a]піразин-2-метансульфонілметил, 8-CF₃-імідазо[1,2-a]піразин-2-метансульфонілметил, піразол[1,5-c]піримідин-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-піразол[1,5-c]піримідин-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-піразол[1,5-c]піримідин-2-ілметансульфонілметил, імідазо[1,2-d][1,2,4]триазин-2-метансульфонілметил, 3-CF₃-імідазо[1,2-d][1,2,4]триазин-2-метансульфонілметил, [1,3]бензоксазол-2-ілметансульфонілметил, 5-F-[1,3]бензоксазол-2-ілметансульфонілметил[1,3]бензоксазол-4-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-[1,3]бензоксазол-4-ілметансульфоніл-метил, [1,3]бензоксазол-7-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-[1,3]бензоксазол-7-ілметан-сульфонілметил, [1,2]бензоксазол-3-ілметансульфонілметил, [1,2]бензоксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-[1,2]бензоксазол-4-

феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметан-
сульфонілметил, 5-CH₃-[1,2,4]оксадіазол-3-
ілметансульфонілметил, 5-CF₃-[1,2,4]оксадіазол-3-
ілметансульфонілметил, 5-феніл-
[1,2,4]оксадіазол-3-ілметансульфоніліпетил, 2-
CH₃-[1,3,4]оксадіазол-5-ілметансульфонілметил, 2-
CF₃-[1,3,4]оксадіазол-5-ілметан-сульфонілметил,
2-феніл-[1,3,4]оксадіазол-5-
ілметансульфонілметил, 3-CH₃-[1,2,4]тіадіазол-5-
ілметансульфонілметил, 3-CF₃-[1,2,4]тіадіазол-5-
ілметансульфонілметил, 3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-
5-ілметансульфонілметил, 5-CH₃-[1,2,4]тіадіазол-
3-ілметан-сульфонілметил, 5-CF₃-[1,2,4]тіадіазол-
3-ілметансульфонілметил, 5-феніл-
[1,2,4]тіадіазол-3-ілметансульфонілметил, 2-CH₃-
[1,3,4]тіадіазол-5-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-
[1,3,4]тіадіазол-5-ілметансульфонілметил, 2-
феніл-[1,3,4]тіадіазол-5-ілметансульфонілметил,
2,2-дифторпіролідінілметансульфонілметил, 3,3-
дифторпіролідініл-метансульфонілметил, 3-CF₃-
N-CH₃-пірол-2-ілметансульфонілметил, 3-CN-N-
CH₃-пірол-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-N-CH₃-
пірол-2-ілметансульфонілметил, 4-(1-CH₃-1-
гідроксіетил)-N-CH₃-пірол-2-
ілметансульфонілметил, 1,3-диметилпірол-2-
ілметансульфонілметил, 4-CF₃-N-CH₃-пірол-3-
ілметансульфоніліпетил, 4-CN-N-CH₃-пірол-3-
ілметансульфонілметил, 4-CN-N-(3,3,3-
трифторпропіл)-пірол-3-ілметансульфонілметил,
2-CF₃-N-CH₃-пірол-3-ілметансульфонілметил, 2-
CF₃-N-феніл-пірол-3-ілметансульфонілметил, 4-
CF₃-пірол-2-ілметансульфонілметил, 4-(1-CH₃-1-
гідроксіетил)-пірол-2-ілметансульфонілметил, 3-
CH₃-пірол-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-пірол-
3-ілметан-сульфонілметил, 2-CF₃-пірол-3-
ілметансульфонілметил, 3-CF₃-пірол-2-
ілметансульфонілметил, 2-CF₃-пірол-4-
ілметансульфонілметил, 2-CF₃-N-CH₃-пірол-4-
ілметан-сульфонілметил, 3-CF₃-фур-2-
ілметансульфонілметил, 3-CN-фур-2-
ілметансульфонілметил, 3-CF₃-фур-4-
ілметансульфонілметил, 3-CN-фур-
ілметансульфонілметил, 3-CF₃-тіазол-2-
ілметансульфонілметил, 3-CN-тіазол-2-
ілметансульфонілметил, 3-CF₃-тіазол-4-
ілметансульфонілметил, 3-CN-тіазол-4-
ілметансульфонілметил, 2-CF₃-тіазол-3-
ілметансульфонілметил, N-CH₃-3-CF₃-1H-піразол-
5-ілметансульфонілметил, N-CH₃-3-(1-CH₃-1-
гідроксіетил)-1H-піразол-5-
ілметансульфонілметил, N-CH₃-3-феніл-1H-
піразол-5-ілметансульфонілметил, N-CH₃-3-CF₃-
1H-піразол-4-ілметансульфонілметил, N-CH₃-3-
CN-1H-піразол-3-ілметансульфонілметил, N-
феніл-4-CN-1H-піразол-3-ілметансульфонілметил,
N-феніл-5-CF₃-1H-піразол-4-
ілметансульфонілметил, (N-CH₃-4-CF₃-1H-
імідазол-2-ілметан)сульфонілметил, [N-CH₃-4-(1-
CH₃-1-гідроксіетил)-1H-імідазол-2-ілметан]-
сульфонілметил, (N-CH₃-4-феніл-1H-імідазол-2-
ілметан)сульфонілметил, N-CH₃-3-CF₃-1H-
піразол-4-ілметансульфонілметил, (N-CH₃-2-CF₃-
1H-імідазол-5-ілметан)сульфонілметил, (N-CH₃-2-
феніл-1H-імідазол-5-ілметан)сульфонілметил, (N-
CH₃-5-CF₃-1H-імідазол-4-ілметан)-

сульфонілметил, (N-феніл-5-CF₃-1H-імідазол-4-ілметан)-сульфонілметил, 4-CN-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CN-3-феніл-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CN-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CN-5-феніл-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CN-ізотіазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CN-3-феніл-ізотіазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CN-ізотіазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CN-5-феніл-ізотіазол-3-ілметан-сульфонілметил, 4-CF₃-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-3-CH₃-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-3-феніл-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-5-CH₃-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-5-феніл-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-[1,2]оксазол-4-ілметан-сульфонілметил, 5-CF₃-[1,2]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-3-CH₃-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-3-феніл-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-5-CH₃-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-[1,2]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-[1,2]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-3-феніл-[1,2]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-5-феніл-[1,2]оксазол-3-ілметансульфонілметил, 3-CH₃-[1,2]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CH₃-[1,2]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-ізотіазол-5-ілметан-сульфонілметил, 4-CH₃-3-феніл-ізотіазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-ізотіазол-3-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-5-феніл-ізотіазол-3-ілметансульфонілметил, 3-CH₃-ізотіазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CH₃-ізотіазол-4-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-2-CH₃-[1,3]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-[1,3]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-2-феніл-[1,3]оксазол-5-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-2-CH₃-[1,3]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-[1,3]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-2-феніл-[1,3]оксазол-4-ілметансульфонілметил, 5-CH₃-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, 5-феніл-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, 4-CH₃-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, 4-CF₃-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, 4-феніл-[1,3]оксазол-2-ілметансульфонілметил, N-метил-індол-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-індол-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-N-метил-індол-2-ілметансульфонілметил, 5-фтор-N-метил-індол-3-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-індол-3-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-N-метил-індол-3-ілметансульфонілметил, 5-фтор-N-метил-індол-3-ілметансульфонілметил, 5-CN-N-метил-індол-4-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-N-метил-індол-4-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-N-метил-індол-4-ілметансульфонілметил, 6-CF₃-N-метил-індол-7-ілметансульфонілметил, 6-CN-N-метил-індол-7-

ілметансульфонілметил, 2-CF₃-N-метил-індол-7-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-N-метил-індол-7-бензофуран-2-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-бензофуран-2-ілметансульфонілметил, 3-CN-бензофуран-2-ілметансульфонілметил, 5-F-бензофуран-2-бензофуран-3-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-бензофуран-3-ілметансульфонілметил, 2-CH₃-бензофуран-3-ілметансульфонілметил, 5-F-бензофуран-3-ілметансульфонілметил, 5-CF₃-бензофуран-4-ілметансульфонілметил, 5-CN-бензофуран-4-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-бензофуран-4-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-бензофуран-4-ілметансульфонілметил, 6-CF₃-бензофуран-7-ілметансульфонілметил, 6-CN-бензофуран-7-ілметансульфонілметил, 2-CF₃-бензофуран-7-ілметансульфонілметил, 3-CF₃-бензофуран-7-бензотієн-2-ілметан-сульфонілметил, (3-CF₃-бензотієн-2-ілметан)-сульфонілметил, (3-CN-бензотієн-2-ілметан)-сульфонілметил, (5-F-бензотієн-2-ілметан)-сульфонілметил, (2-CF₃-бензотієн-3-ілметан)-сульфонілметил, (2-CH₃-бензотієн-3-ілметан)-сульфонілметил, (5-фтор-бензотієн-3-ілметан)-сульфонілметил, (5-CF₃-бензотієн-4-ілметан)-сульфонілметил, (5-CN-бензотієн-4-ілметан)-сульфонілметил, (2-CF₃-бензотієн-4-ілметан)-сульфонілметил, (3-CF₃-бензотієн-4-ілметан)-сульфонілметил, (6-CF₃-бензотієн-7-ілметан)-сульфонілметил, (6-CN-бензотієн-7-ілметан)-сульфонілметил, (2-CF₃-бензотієн-7-ілметан)-сульфонілметил, (3-CF₃-бензотієн-7-ілметан)-сульфонілметил, N-метил-бензимидазол-2-ілметан-сульфонілметил, (5-фтор-N-метил-бензимидазол-2-ілметан)-сульфонілметил, (N-метил-індазол-3-ілметан)-сульфонілметил, (5-фтор-N-метил-індазол-3-ілметан)-сульфонілметил, (2-CF₃-N-метил-бензимидазол-7-ілметан)-сульфонілметил, (N-метил-індазол-4-ілметан)-сульфонілметил, (5-CF₃-N-метил-індазол-4-ілметан)-сульфонілметил, (3-CF₃-N-метил-індазол-4-ілметан)-сульфонілметил, (6-CF₃-N-метил-індазол-7-ілметан)-сульфонілметил, (6-CN-N-метил-індазол-7-ілметан)-сульфонілметил або (3-CF₃-N-метил-індазол-7-ілметан)-

сульфонілметил.

У визначених вище групах стереохімією на вуглецю, до котрого приєднаний R⁵, є (R), а до котрого приєднані R⁴ та R⁶, є (S).

У визначених вище групах стереохімією на вуглецю, до котрого приєднані R⁵ та R⁶, є (R), а до котрого приєднаний R⁴, є (S).

(B) Іншою кращою групою сполук за формулою (I) є така, де:

R³ є алкіл, краще - метил або етил, а R⁴ є алкіл, краще - метил, етил, пропіл або бутіл, і ще краще, якщо R⁴ є метил. У кращому варіанті R³ та R⁴ є метилами.

(C) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілен, краще -циклопропілен, циклопентилен або циклогексилен, і ще краще - циклопропілен.

(D) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піперидин-4-іл, заміщений на атомі азоту на етил, 2,2,2-трифторетил або циклопропіл, тетрагідропіран-4-іл, тетрагідротіопіран-4-іл або 1,1-діоксотетрагідротіопіран-4-іл.

(E) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті диформетил, триформетил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, а R^7 та R^8 є водні.

(F) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті диформетил, триформетил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R^7 є галоїдалкіл, у кращому варіанті триформетил, 2,2,2-трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, а R^8 є водень.

(G) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті диформетил, триформетил, 2,2,2-

трифторетил або 1,1,2,2,2-пентафторетил, R^7 є алкіл, у кращому варіанті метил, етил або пропіл, а R^8 є водень.

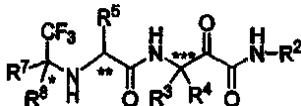
(H) Ще однією кращою групою сполук за формулою (I) є така, де R^6 є галоїдалкіл, у кращому варіанті 1,1,2,2,2-пентафторетил або 1,1,2,2,3,3,3-гептафторпропіл, а R^7 та R^8 є водні.

Серед кращих груп (B)-(H) більш кращими групами сполук є такі, де R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 є такими, як визначено вище для групи (A).

Серед кращих груп (D)-(H) більш кращими групами сполук є такі, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як визначено вище для групи (A).

Слід зауважити, що, якщо не вказано протилежного, то до вищезазначених кращих варіантів здійснення даного винаходу входять також усі комбінації особливих і кращих груп.

Нижче в Табл. I подані стереохімічні характеристики і значення компонентів у різних варіантах типової сполуки за формулою (I), в котрій R^1 є водень, а R^6 є триформетил.

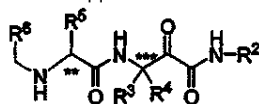


Сполука №	Сtereохімія на °C, °C, °C	R ²	R ³	R ⁴	R ³ +R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	(S,R,S)	циклопропіл	H	n-пропіл		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
2	(S,R,S)	циклопропіл	H	n-пропіл		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
3	(R,R,S)	циклопропіл	H	n-пропіл		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
4	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропілен	циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
5	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
6	(*R,**S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	H	H
7	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропілен	піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
8	(R,R,S)	циклопропіл	H	етил		4-CF ₃ піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
9	(S,R,S)	циклогексил	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
10	(S,R,S)	бензил	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
11	(*S,**R)	бензил	CH ₃	CH ₃		піридин-3-уклетансульфонілметил	H	4-Fфеніл
12	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
13	(*S,**R)	бензил	CH ₃	CH ₃		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
14	(*R,**R)	бензил	CH ₃	CH ₃		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
15	(*S,**R)	бензил	CH ₃	CH ₃		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
16	(R,R,S)	циклопропіл	H	етил		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
17	(S,R,S)	циклопропіл	H	етил		піридин-2-ілметансульфонілметил	H	3,4-диFфеніл
18	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-CF ₃ піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
19	(S,R,S)	циклопропіл	H	етил		2-піридин-2-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
20	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-піридин-2-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
21	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	2-піридин-2-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
22	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	4-CF ₃ піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
23	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
24	(*R,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
25	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
26	(*R,**R)	циклопропіл			циклопропіл	піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
27	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	1-оксопіридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
28	(*R,**R)	циклопропіл			циклопропіл	1-оксопіридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-диFфеніл
29	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-CNпіридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
30	(S,R,S)	циклопропіл	H	етил		2-(2,3-діоксоіндол-1-іл)-	H	4-Fфеніл

Сполука №	Стереохімія на $^*C, ^*C, ^*C$	R ²	R ³	R ⁴	R ³ +R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ⁸
						етансульфонілметил		
31	(*S,**R)	циклопропіл			циклогексил	піридин-3-ілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
32	(**R,**S)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-ціанофенілметансульфонілметил	H	H
33	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-CH ₃ SO ₂ фенілметансульфонілметил	H	4-F-феніл
34	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)-етилсульфонілметил	H	4-F-феніл
35	(S,R,S)	циклопропіл	H	етил		фенілсульфонілметил	H	4-F-феніл
36	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		3-CH ₃ SO ₂ фенілметансульфонілметил	H	4-F-феніл
37	(S,R,S)	циклопропіл	H	етил		2-циклопропілметансульфонілметил	H	4-F-феніл
38	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-CH ₃ SO ₂ фенілметансульфонілметил	H	4-F-феніл
39	(S,R,S)	циклопропіл	H	циклобутилметил		циклопропілметансульфонілметил	H	4-F-феніл
40	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропілен	2-ціанофенілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
41	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-ціанофенілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
42	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		4-(4-фторбензоіл)-піперазин-1-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
43	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-(4-фторбензоіл)-піперазин-1-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
44	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-хлорбензил	H	4-Fфеніл
45	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		біфеніл-4-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
46	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		3-трифторметилсульфонілметил	H	4-Fфеніл
47	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		3-метилсульфонілбензилсульфонілметил	H	4-Fфеніл
48	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	H	4-Fфеніл
49	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		4-трифторфенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
50	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		4-метилсульфонілфенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
51	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-циклогексилетил	H	4-Fфеніл
52	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		пірид-3-ілметилсульфонілметил	H	4-Fфеніл
53	(**S,**S)	циклопропіл	H	етил		бензилоксиметил	H	4-Fфеніл
54	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		нафт-2-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
55	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-фенілсульфонілетил	H	4-Fфеніл
56	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		Трет-бутилметил	H	4-Fфеніл
57	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		пірид-3-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
58	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		морфолін-4-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
59	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		фенілсульфонілметил	H	феніл
60	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		нафт-1-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
61	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		3,3-диметилпентил	H	4-Fфеніл
62	(**R,**S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметилсульфонілметил	H	тетрагідропіран-4-іл
63	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		3,5-трифторметилфенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
64	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		хінолін-3-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
65	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		пірид-4-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
66	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2,2-дифтор-3-фенілпропіл	H	4-Fфеніл
67	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2,2,2-трифторетил	H	4-Fфеніл
68	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		3-метоксифенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
69	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		4-метоксифенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
70	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		2-метоксифенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
71	(*S,**R,**S)	циклопропіл	H	етил		ізохінолін-4-ілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
72	(*S,**R,**R)	циклопропіл	H	етил		фенілсульфонілметил	H	4-Fфеніл
73	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		ізобутил	H	4-Fфеніл
74	(*S,**R,**R)	піразол-3-іл	H	етил		циклопропілметилсульфонілметил-бензил	H	4-Fфеніл
75	(*S,**S,**R)	циклопропіл	H	етил		бензил	H	4-Fфеніл
76	(*S,**R,**R)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметилсульфонілметил	H	тетрагідропіран-4-іл
77	(*S,**R,**R)	циклопропіл	H	етил		фенілсульфонілметил	H	тетрагідропіран-4-іл
78	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-метансульфонілетил	H	4-Fфеніл
79	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметил	H	4-Fфеніл
80	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметил	H	тетрагідропіран-4-іл
81	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2,2-дифтор-4-метилпентил	H	4-Fфеніл
82	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		фенілсульфоніламінометил	H	4-Fфеніл
83	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		ізопропілсульфоніламінометил	H	4-Fфеніл
84	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		метилсульфоніламінометил	H	4-Fфеніл
85	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-(4-трифторметилфенілсульфоніл)етил	H	4-Fфеніл
86	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-(4-трифторметилфенілсульфоніл)етил	H	4-Fфеніл
87	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-метилсульфонілетил	H	4-Fфеніл
88	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-пірид-3-ілсульфонілетил	H	4-Fфеніл
89	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		3-фенілпропіл	H	4-Fфеніл
90	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-(4-метилсульфонілфенілсульфоніл)етил	H	4-Fфеніл
91	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		1-(трет-бутоксикарбоніл)-піперидин-4-ілметил	H	4-Fфеніл
92	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2-хлорбензил	H	4-Fфеніл
93	(*S,**S,**S)	циклопропіл	H	етил		2,2-дифтор-2-фенілетил	H	тетрагідропіран-4-іл

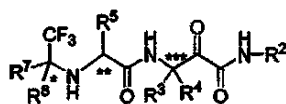
94	(*S,**S,***S)	циклопропіл	H	етил	1-метилсульфонілпіперидин-4-ілметил	H	4-Феніл
95	(*S,**S,***S)	циклопропіл	H	етил	1-амінокарбонілпіперидин-4-ілметил	H	4-Феніл
96	(*S,**S,***S)	циклопропіл	H	етил	1-метилциклопентілметил	H	4-Феніл
97	(*S,**S,***S)	піразол-3-іл	H	етил	1-метилциклопентілметил	H	4-Феніл
98	(*S,**S,***S)	циклопропіл	H	етил	1-метилциклопентілметил	H	тетрагідро- піран-4-іл

Нижче в Табл. II подані стереохімічні характеристики і значення компонентів у різних варіантах типової сполуки за формулою (I), в котрій R¹, R⁷ та R⁸ є водень.



Сполука №	Сtereохімія на °C, °C	R ²	R ³	R ⁴	R ³ +R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		піридин-3-ілметансульфонілметил	1,1,2,2,2-пентафторетил
2	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфоніл-метил	1,1,2,2,2-пентафторетил
3	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		піридин-3-ілметансульфоніл-метил	трифторметил
4	(**R,***S)	циклопропіл	H	n-пропіл		циклопропілметансульфоніл-метил	1,1,2,2,2-пентафторетил
5	(**R,***S)	циклопропіл	H	n-пропіл		піридин-3-ілметансульфонілметил	1,1,2,2,2-пентафторетил
6	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфоніл-метил	1,1,2,2,-тетрафторетил
7	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		піридин-3-ілметансульфоніл-метил	1,1,2,2,-тетрафторетил
8	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	1,1,2,2,3,3,3-гептафторпропіл
7	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		Піридин-3-ілметансульфоніл-метил	1,1,2,2,3,3,3-гептафторпропіл
8	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		4-CF ₃ піридин-3-ілметан-сульфонілметил	1,1,2,2,2-пентафторетил
9	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		2-(циклопропілметансульфоніл)-етил	1,1,2,2,2-пентафторетил
10	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		2-(піридин-3-ілметансульфоніл)-етил	1,1,2,2,2-пентафторетил
11	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		2-(циклопропілметансульфоніл)-етил	трифторметил
12	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	хлордифторметил
13	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	-(CF ₃) ₂ CHF ₂
14	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		піридин-3-ілметансульфонілметил	-(CF ₃) ₂ CHF ₂
15	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		піперидин-1-ілсульфонілметил	трифторметил
16	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	перфторпентил
17	(**R)	циклопропіл	H	етил		циклопропілметансульфонілметил	1,1,2,2,3,3,3-гесафторпропіл
18	(**R,***S)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		2-метилсульфонілбензилсульфонілметил	трифторметил
19	(**R,***S)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		3-метилсульфонілбензилсульфонілметил	трифторметил
20	(**R,***S)	циклопропіл	H	циклобутил-метил		циклопропілметансульфонілметил	перфторпропіл
21	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		пірид-2-ілметансульфонілметил	1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил
22	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		пірид-2-ілметансульфонілметил	1,1,2,2,3,3,3-гесафторбутил
23	(**R,***S)	циклопропіл	H	етил		пірид-3-ілметансульфонілметил	1,1,2,2,3,3,3-гесафторбутил

У таблиці нижче подані стереохімічні характеристики і значення компонентів деяких сполук згідно з даним винаходом.



Сполука №	Сtereохімія на °C, °C	R ²	R ³	R ⁴	R ³ +R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ⁸
1	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	4-CF ₃ -піридин-3-ілметан-сульфонілметил	H	4-Феніл
2	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-CF ₃ -піридин-3-ілметан-сульфонілметил	H	4-Феніл
3	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		4-CF ₃ -піридин-3-ілметан-сульфонілметил	H	2,4-дифеніл
4	(*S,**R)	циклопропіл	CH ₃	CH ₃		піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-дифеніл
5	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	4-CF ₃ -піридин-3-ілметан-сульфонілметил	H	2,4-дифеніл
6	(*S,**R)	циклопропіл			циклопропіл	піридин-3-ілметансульфонілметил	H	2,4-дифеніл

Загальна схема синтезу

Сполуки згідно з даним винаходом можуть виготовлятися за допомогою процесів, ілюстрованих на наведених нижче схемах синтезу.

Вихідні матеріали та реагенти, потрібні для виготовлення цих сполук, можуть бути одержані від промислових постачальників, наприклад фірми

Aldrich Chemical Co., (Мілуокі, шт. Вісконсін), фірми Bachem (Торанс, шт. Каліфорнія), Sigma (Сент-Луїс, шт. Міссурі), або приготовані за допомогою процесів, добре відомих фахівцям у даній галузі та описаних, наприклад, в таких публікаціях (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's

Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); або Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Подані тут схеми лише ілюструють деякі процеси, за допомогою яких можуть бути синтезовані сполуки за даним винаходом, і не виключають їх різноманітних модифікацій, котрі можуть бути зроблені фахівцями в даній галузі з посиланнями на даний опис.

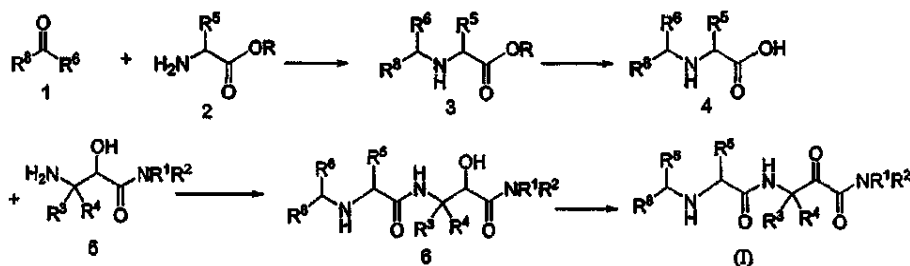
Первинні матеріали і проміжні продукти реакцій можуть, в разі потреби, відокремлюватися і очищатися за допомогою звичайних технічних засобів, включаючи, наприклад, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і т.п. Для характеристики цих матеріалів можуть використовуватися звичайні фізичні константи, спектральні дані тощо.

Якщо не зазначається протилежного, то описані тут реакції проводять в умовах атмосферного тиску при температурах в діапазоні приблизно від -78°C до 150°C, у кращих варіантах - приблизно від 0°C до 125°C, а в найкращих - приблизно при кімнатній (або навколишній) температурі, наприклад, 20°C.

В описаних нижче реакціях може бути потрібним захищати хімічно активні функціональні групи, наприклад гідрокси-, аміно-, іміно-, тіо- або карбоксигрупи, якщо ці групи є необхідними в кінцевому продукті, для запобігання їхній участі в цих реакціях. Для цього можуть використовуватися звичайні захисні групи, добре відомі фахівцям у даній галузі і описані, наприклад, в роботі (T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1999).

Сполуки за формулою (I), де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ та R⁸ є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, а R⁷ є водень, можуть виготовлятися за поданою нижче Схемою I синтезу.

Схема 1



Реакція кетону, який має формулу 1, де R⁶ і R⁸ є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, з α -аміновим естером за формулою 2, де R є захисною групою карбоксильного залишку, якою в кращому варіанті є алкільна група, а в особливо кращому - метил, а R⁵ є таким, як визначено в розділі Суть винаходу, в умовах реакції відновного амінування дає сполуку за формулою 3. Реакцію проводять при наявності підходящого дегідратуючого засобу, наприклад TiCl₄, сульфату магнію, ізопропілтрифторацетату, при наявності основи, наприклад діізопропілетиламіну, піридину, і т.п. у підходящому органічному розчиннику, котрим може бути, наприклад, метиленхлорид, і в результаті отримують імін. Іміновий напівпродукт відновлюють за допомогою підходящого відновного засобу, наприклад борогідриду натрію, ціаноборогідриду натрію і т.п. у підходящому органічному розчиннику, котрим може бути, наприклад, метанол, етанол і т.п.

Сполуки за формулою 1, наприклад 2,2,2-трифторметилацетофенон і 2,2,2,4'-тетрафторацетофенон, є у продажу. Інші реагенти можуть бути приготовані методами, добре відомими фахівцям у даній галузі. α -Амінові естери за формулою 2 можуть бути одержані за допомогою методів, описаних, наприклад, у публікаціях патентних заявок PCT (PCT Applications Publication №№WO 03075836, WO 00/55144, WO 01/19816, WO 02/20485, WO 03/029200), попередній заявці США (U.S. Provisional Application №60/422,337), патентах США (U. S. Patent №№6,353,017B1,

6,492,662B1, 6,353,017 B1, 6,525,036B1, 6,229,011B1, 6,610,700), описи яких в усій їхній повноті включені тут шляхом посилання.

Шляхом гідролізу естерної групи у сполуці 3 отримують сполуку за формулою 4. Умови гідролізу залежать від природи захисної групи. Наприклад, коли R є алкіл, гідроліз проводять в умовах лужного водного розчину і отримують відповідну кислоту за формулою 4. Цю реакцію проводять, як правило, за допомогою карбонату цезію, гідроксиду літію і т.п. у водному розчині спирту, наприклад, метанолу, етанолу і т.п.

Після цього проводять реакцію сполуки 4 з α -гідроксикетоамідом за формулою 5, отримуючи сполуку за формулою 6. Цю реакцію проводять, як правило, при наявності підходящого зв'язуючого агента, наприклад бензотриазол-1-ілокситриспіролідінфосфоній-гесафторфосфату (PyBOP®), О-бензотриазоліл-N,N',N'-тетраметилуроній-гесафторфосфату (HBTU), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній-гесафторфосфату (HATU), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (EDC) або 1,3-дициклогексил-карбодііміду (DCC), у разі потреби при наявності 1-гідроксибензотриазолу (HOBT), та основи, наприклад, N,N-діізопропілетиламіну, триетиламіну, N-метилморфоліну і т.п. Цю реакцію проводять, як правило, при температурах від 20 до 30°C, краще - при температурі приблизно 25°C, протягом часу від 2 до 24 год., що потребується для її завершення. Підходящими для цієї реакції розчинниками є

інертні органічні матеріали, наприклад, галогенізовані органічні розчинники (метиленхлорид, хлороформ і т.п.), ацетонітрил, N,N-диметилформамід, етерні розчинники, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан іт.п.

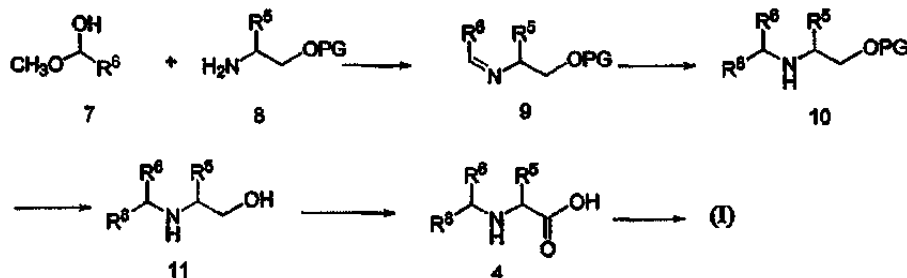
В альтернативному варіанті вищезгадана стадія зв'язування може здійснюватися спочатку шляхом перетворення сполуки 4 на її активну кислотну похідну, наприклад, сукцинімідний естер, а потім - проведення її реакції з α -гідроксикетоамідом за формулою 5. Для повного завершення цієї реакції зазвичай потребується від 2 до 3 годин. Умови проведення цієї реакції залежать від природи вищезазначеної активної кислотної похідної. Наприклад, якщо це є хлоридна кислотна похідна сполуки 4, то реакцію проводять при наявності підходящої основи (наприклад триетиламіну, діізопропілетиламіну, піридину і т.п.). Підходящими для

цієї реакції розчинниками є полярні органічні розчинники, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, дихлорметан або будь-яка підходяща суміш цих матеріалів. Сполуки за формулою 5 можна одержувати за допомогою добре відомих методів і зокрема, наприклад, за допомогою процесів, описаних в публікації патентної заявки (PCT application publication №WO 02/18369), опис якої включений тут в усій його повноті шляхом посилання.

Окислювання гідроксильної групи у сполуці 6 підходящим окислювальним агентом, наприклад OXONE®, дає сполуку за формулою (I).

В альтернативному варіанті, сполуки за формулою (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та R^8 є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, а R^7 є водень можна одержувати за допомогою процесу, ілюстрованого на Схемі 2 синтезу нижче.

Схема 2

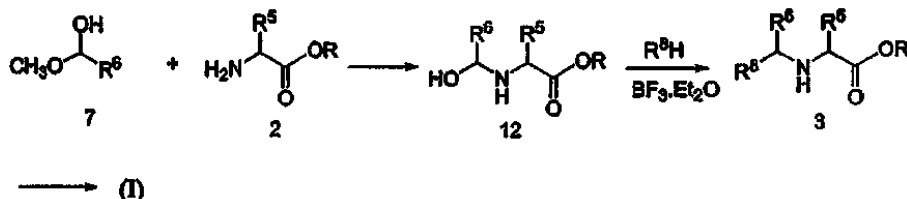


Реакція сполуки за формулою 8, де R^5 є таким, як визначено в розділі Суть винаходу, а PG є підходящою захисною групою для кисню, з геміацеталем за формулою 7, де R^6 є таким, як визначено в розділі Суть винаходу, дає імінову сполуку за формулою 9. Взаємодія 9 з літійорганічною сполукою за формулою R^6Li , де R^6 не є водень, дає сполуку 10. Після видалення захисної групи для кисню і наступного окислювання утвореного спирту 11 одержують сполуку за формулою 4, котру далі перетворюють на сполуку за формулою (I), як показано на Схемі 1 вище. Підходящі захисні групи

для кисню та умови реакції для їх приєднання і видалення описані, наприклад, у публікації (Greene, T.W.; and Wuts, P. G. M.; Protecting Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999).

В альтернативному варіанті сполуки за формулою (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та R^8 є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, а R^7 є водень, можна одержувати за допомогою процесу, ілюстрованого на Схемі 3 синтезу, наведеної нижче.

Схема 3

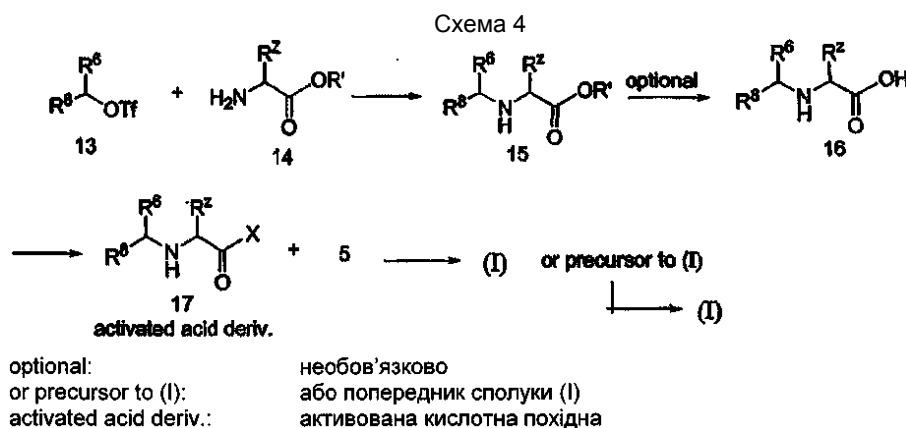


Реакція амінокислотної сполуки за формулою 2, де R є алкіл, а R^5 є таким, як визначено в розділі Суть винаходу, з геміацеталем за формулою 7 має продуктом 2-(1-гідрокси-2,2,2-трифторетиламіно)ацетат, що описується формулою 12. Реакцію проводять при наявності каталітичної кількості кислоти, якою може бути, наприклад, р-толуолсульфонова кислота, та ароматичного вуглеводневого розчинника, наприклад толуолу, бензолу і т.п.

У результаті взаємодії продукту 12 зі сполукою за формулою R^6H , де R^6 є арил або гетероарил, в

умовах реакції Фриделя-Крафтса (Friedel-Crafts) або з триалкілалюмінієм у толуолі одержують сполуку за формулою 3, котру далі перетворюють на сполуку за формулою (I) відповідно до описаного вище.

В альтернативному варіанті сполуки за формулою (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та R^8 є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, а R^7 є водень, можна одержувати за допомогою процесу, ілюстрованого на Схемі 4 синтезу нижче.



У результаті реакції сполуки за формулою 13, де R^6 і R^8 є такими, як визначено в розділі Суть винаходу, зі сполукою за формулою 14, де R^1 є водень або захисна група для карбоксильної частини, а R^2 є R^5 або попередник (наприклад, -алкілен-S-тримил, -алкілен-S-алкіленгетероарил і т.п.) для групи R^5 , одержують сполуку за формулою 15. Реакцію проводять у підходящому, органічному розчиннику, котрим може бути, наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, ацетонітрил, бензол, толуол, ксилол і т.п. або їх суміш, і в разі потреби при наявності органічної або неорганічної основи. У кращому варіанті органічною основою може служити триетиламін, піридин, N-метилморфолін, колідин, діізопропілетиламін і т.п. Ще краще, коли неорганічною основою є карбонат цезію, карбонат натрію, бікарбонат натрію і т.п. Реакцію проводять у разі потреби при наявності осушувального засобу, котрим може служити, наприклад, молекулярні сита. У кращому варіанті реакцію проводять при кімнатній температурі.

Сполуки за формулою 13 можна одержувати за допомогою добре відомих методів. Наприклад, сполуку за формулою 13, де R^8 є феніл або 4-фторфеніл, а R^6 є трифторметил, можна легко приготувати із продажного 2,2,2-трифторацетофенону або 2,2,2,4'-тетрафторацетофенону відповідно шляхом відновлення кетогрупи до спиртової групи за допомогою підходящого відновного засобу, наприклад, борогідриду натрію, літійалюмінійгідриду і т.п. Використовуваний при цьому розчинник залежить від типу вибраного відновного засобу. Наприклад, у разі використання борогідриду натрію реакцію проводять в органічному спиртовому розчиннику, наприклад метанолі, етанолі і т.п. При використанні літійалюмінійгідриду реакцію проводять в етерному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані і т.п. У результаті реакції 2,2,2-трифтор-1-фенілетанолу або 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етанолу з трифліновим ангідридом або трифторметансульфонілхлоридом отримують цільову сполуку. Сполуки за формулою 13, де R^7 і R^8 аге водень, а R^6 є 1,1,2,2,2-пентафторетил, можна одержувати із вироблюваного промисловістю 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-олу відповідно до описаного вище. Оптично збагачені сполуки за формулою 15 можуть отримуватися шляхом відновлення відповідного галогенізованого ацетофе-

нону за допомогою підходящого відновного засобу, наприклад катехолборану або комплексу $\text{BH}_3\text{-DMS}$ при наявності підходящого каталізатора, наприклад (S) чи (R)-метил-CBS-оксазаборолідинового каталізатора або (S) чи (R)- α,α -дифеніл-2-піролідінметанолу при наявності VBN, з отриманням таким чином хірального спирту і наступної переробки цього спирту на сполуку 13 відповідно до описаного вище. Сполуки за формулою 14 є у продажу, або ж їх можна одержувати за допомогою добре відомих методів.

Після видалення захисної групи карбоксильної частини зі сполука за формулою 15, де R^1 є захисна група, одержують сполуку за формулою 16. Умови проведення стадії видалення захисної групи карбоксильної частини залежать від природи використовуваної захисної групи. Наприклад, у тому випадку, коли R^1 є алкіл, захисну групу видаляють в умовах реакції лужного гідролізу у водному розчині лугу, яким може бути, наприклад, водний розчин гідроксиду літію, гідроксиду натрію і т.п., у спиртовому розчиннику, наприклад метанолі, етанолі і т.п. Крім того, якщо групою R^2 у сполуці 14 є група-попередник до R^5 , то вона може бути перетворена на R^5 перед стадією гідролізу естеру або після неї.

Після цього сполуку 15 (де R^1 є водень) або 16 перетворюють на активовану кислотну похідну 17 (де X є групою, що відходить) і після реакції останньої з аміноацетонітрилом за формулою 5 одержують сполуку за формулою (I), коли R^2 є R^5 , або попередник до сполуки (I), коли R^2 є групою-попередником до R^5 . Можна також одержувати спочатку активовану кислотну похідну, а потім приводити її у взаємодію зі сполукою 5 у послідовному процесі, або ж можна створювати активовану кислотну похідну in situ при наявності сполуки 5. Наприклад, якщо активованою кислотою є галоїдангідрид, то його одержують спочатку за допомогою реакції сполуки 16 з галогенізуючим агентом, наприклад тіоїнілхлоридом, оксалілхлоридом і т.п., а потім - реакцією зі сполукою 5. В альтернативному варіанті активовану кислотну похідну створюють in situ за допомогою реакції між сполуками 16 і 5 при наявності підходящого зв'язуючого агента, наприклад бензотриазол-1-ілокситриспіролідінфосфонійгесафторфосфату (PyBOP°), O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметил-уронійгесафторфосфату (HBTU), O-(7-

азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгесафторфосфату (HATU), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC), 1,3-дициклогексилкарбодііміду (DCC) і т.п., в разі потреби при наявності 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) й основи, наприклад N,N-діізопропілетиламіну, триетиламіну, N-метилморфоліну і т.п. Підходящими розчинниками для цієї реакції є відповідні інертні органічні матеріали, наприклад галогенізовані органічні розчинники (метиленхлорид, хлороформ і т.п.), ацетонітрил, N,N-диметилформамід, етерні розчинники, наприклад тетрагідрофуран, діоксан і т.п. У тому випадку, коли R² є групою-попередником до R⁵, то її перетворюють на групу R⁵, отримуючи сполуку за формулою (I), наприклад, шляхом перетворення -алкілен-S-алкілен-гетероарилу на -алкілен-SO₂-алкіленгетероарил в умовах реакції окислення.

Сполуку за формулою (I) можна перетворювати на інші сполуки за формулою (I). Деякі приклади такого перетворення описані нижче.

Сполуки за формулою (I), які містять гідроксильну групу, можна одержувати шляхом деалкілювання/бензилювання алкокси/бензилокси замісника, ті, що містять кислотну групу - шляхом гідролізу естерної групи, а ті, що містять ціаногрупу - шляхом заміщення атому бром у відповідних сполуках за формулою (I). Сполука за формулою (I), яка містить ціаногрупу, може перетворюватися на відповідну сполуку, що містить карбоксильну групу, шляхом гідролізу цієї ціаногрупи. Карбоксильна група, у свою чергу, може бути перетворена естерну групу.

Сполуку за формулою (I) можна готувати у формі фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти за допомогою реакції цієї сполуки у формі вільної основи з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою. В альтернативному варіанті можна одержувати фармацевтично прийнятну адитивну основну сіль сполуки за формулою (I) за допомогою реакції цієї сполуки у формі вільної кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Неорганічні й органічні кислоти та основи, підходящі для виготовлення фармацевтично прийнятних солей сполук за формулою (I), вказані в даному описі в розділі визначення термінів. В альтернативному варіанті сольові форми сполук за формулою (I) можна одержувати із солей первинних матеріалів або проміжних продуктів.

Вільнокислотні або вільноосновні форми сполук за формулою (I) можна одержувати із відповідних солей приєднання основ або солей приєднання кислот. Наприклад, сполуку за формулою (I) у формі солі приєднання кислоти можна перетворювати на відповідну вільну основу шляхом обробки її підходящою основою (наприклад, розчином гідроксиду амонію, гідроксиду натрію і т.п.). Сполуку за формулою (I) у формі солі приєднання основи можна перетворювати на відповідну вільну кислоту шляхом обробки її підходящою кислотою (наприклад, соляною кислотою і т.п.).

N-оксиди сполук за формулою (I) можна одержувати за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, N-оксиди можна одержувати шляхом обробки неокисленої форми сполуки за формулою (I) окислювальним агентом (наприклад, трифторпероцтовою кислотою, пермалеїноювою кислотою, пербензойною кислотою, пероцтовою кислотою, метаклорпероксибензойною кислотою і т.п.) у підходящому інертному органічному розчиннику (наприклад, галогенізованому вуглеводню і, зокрема, дихлорметані) при температурі приблизно 0°C. В альтернативному варіанті N-оксиди сполук за формулою (I) можна одержувати із N-оксиду відповідного первинного матеріалу.

Сполуки за формулою (I) в неокисленій формі можна одержувати із N-оксидів сполук за формулою (I) шляхом обробки їх відновним засобом (наприклад, сіркою, двоокисом сірки, трифенілфосфіном, борогідридом літію, борогідридом натрію, трихлоридом фосфору, трибромідом і т.п.) у підходящому інертному органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі, етанолі, водному розчині діоксану і т.п.) при температурі від 0 до 80°C.

Проліки сполук за формулою (I) можна одержувати за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі, про що більш докладну інформацію можна знайти в роботі (Saulnier et al.(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p.1985). Так наприклад, підходящі проліки можна одержувати за допомогою реакції недериватизованої сполуки за формулою (I) з відповідним карбамілувальним агентом (яким можуть служити, наприклад, 1,1-ацилоксиалкілкарбонхлоридат, паранітрофенілкарбонат і т.п.).

Захищені похідні сполук за формулою (I) можна готувати за допомогою звичайних методів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Детальні описи підходящих методів створення захисних груп та їх видалення можна знайти в роботі (T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999).

Сполуки згідно з даним винаходом можна дуже вигідно виготовляти або створювати підчас процесу за даним винаходом у формі сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук згідно з даним винаходом можна вигідно одержувати шляхом рекристалізації із водно-органічної розчинної суміші, в котрій як органічні розчинники використовуються, наприклад, діоксин, тетрагідрофуран або метанол.

Сполуки за формулою (I) можна одержувати у формі їхніх індивідуальних стереоізомерів за допомогою реакції рацемічної суміші даної сполуки з оптично активним розрізнявальним агентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділення діастереоізомерів та відновлення оптично чистого енантіомеру. Поряд з тим, що розчинення енантіомерів може здійснюватися за допомогою ковалентних діастереоізомерних похідних сполук за формулою (I), кращими є комплекси, що дисоціюються (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі). Діастереомери мають відмінні один від одного фізичні властивості (наприклад, температури

плавлення, температури кипіння, розчинності, хімічну активність тощо) і можуть легко розділятися за цими відмінностями. Діастереомери можна розділяти методом хроматографії або, що краще, методами розділення і розрізювання на основі використання різниці в їхній розчинності. Після розділення оптично чистий енантіомер відновлюють разом з розрізювальним агентом за допомогою будь-якого підходящого засобу за умови, що він не призводить до рацемізації. Більш детальний опис засобів і методів розділення стереоізомерів сполук від їхніх рацемічних сумішей можна знайти в роботі (Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)).

Готування біологічних засобів

При практичному застосуванні даного винаходу використовуються певні процеси для створення або очистки біологічних засобів. Методи виготовлення таких біологічних засобів добре відомі фахівцям у даній галузі і в загальних рисах розглянуті нижче.

Моноклональні антитіла можна одержувати за допомогою добре відомих стандартних методів і зокрема, наприклад, за допомогою методу Колера-Мілштейна (Kohler and Milstein, *Nature* 1975, 256: 495) або його модифікації, наприклад, описаної в роботі (Buck et al. 1982, *In Vitro* 18: 377). Відповідно до цього методу, зазвичай мишу або щура імунізують похідною MenB PS, кон'югованою з білковим носієм, повторно імунізують, видаляють селезінку (і в разі потреби декілька крупних лімфатичних вузлів), яку розділяють на окремі клітини. У разі потреби клітини селезінки можуть піддаватися скринінгу (після видалення неспецифічно прикріплених клітин) шляхом нанесення клітинної суспензії на покритий антигеном планшет або лунку. При цьому В-клітини, що експресують специфічний до даного антигена мембранно-зв'язаний імуноглобулін, зв'язуються з планшетом і не змиваються з нього рештою суспензії. Після цього оброблені таким чином В-клітини або всі клітини дисоційованої селезінки примушують зливатися з клітинами мієломи з утворенням гібридом. Підходящі для такої гібридизації типові мишачі мієломні лінії можуть бути одержані від Американської колекції типових культур (ATCC: American Type Culture Collection).

Хімерні антитіла, що складаються із людських і відмінних від людських амінокислотних послідовностей, для зниження їхньої імуногенності у людини можуть бути утворені із молекул мишачих моноклональних антитіл (Winter et al. *Nature* 1991 349: 293; Lobuglio et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1989 86: 4220; Shaw et al. *J. Immunol.* 1987 138: 4534; Brown et al. *Cancer Res.* 1987 47: 3577; Riechmann et al. *Nature* 1988 332: 323; Verhoeven et al. *Science* 1988 239: 1534; Jones et al. *Nature* 1986 321: 522; EP Publication No.519, 596, опублікований 23 грудня 1992р.; Патентна публікація Англії GB 2,276,169, опублікована 21 вересня 1994р.).

Фрагменти молекул антитіл, наприклад молекули F(ab')₂, FV і sFv, здатні демонструвати властивості імунологічного зв'язування молекули бать-

ківського моноклонального антитіла, можуть виготовлятися за допомогою відомих методів (Inbar et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1972 69:2659; Hochman et al. *Biochem.* 1976 15:2706; Ehrlich et al. *Biochem.* 1980 19:4091; Huston et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1988 85(16): 5879; U.S. Pat. №№5,091,513 і 5,132,405 і U.S. Pat. №4,946,778).

В альтернативному варіанті, для розширення популяції молекул моноклональних антитіл *in vitro* може використовуватися система відображення фарів (Saiki, et al. *Nature* 1986 324: 163; Scharf et al. *Science* 1986 233:1076; U.S. Pat. №№4,683,195 і 4,683,202; Yang et al. *J. Mol Biol.* 1995 254: 392; Barbas, III et al. *Methods: Comp. Meth. Enzymol.* 1995 8: 94; Barbas, III et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991 88: 7978).

Кодувальні послідовності для важколанцюгових і легколанцюгових частин Fab-молекул, вибраних із бібліотеки відображення фарів, можуть бути ізолювані або синтезовані та клоновані у будь-який підходящий вектор або реплікон для експресії. При цьому може використовуватися будь-яка підходяща система експресії, включаючи, наприклад, бактеріальну, дріжджову, інсектарну системи, а також системи експресії в амфібіях і ссавцях. До систем експресії в бактеріях, у тому числі, входять описані в публікаціях (Chang et al. *Nature* 1978 275: 615, Goeddel et al. *Nature* 1979 281: 544, Goeddel et al. *Nucleic Acids Res.* 1980 8: 4057, European Application No. EP 36,776, U.S. Pat. No. 4,551,433, deBoer et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983 80: 21-25, і Siebenlist et al. *Cell* 1980 20: 269).

До систем експресії в дріжджах входять, у тому числі, описані в публікаціях (Hinnen et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978 75: 1929, Ito et al. *J. Bacteriol.* 1983 153: 163, Kurtz et al. *Mol. Cell. Biol.* 1986 6: 142, Kunze et al. *J. Basic Microbiol.* 1985 25: 141, Gleeson et al. *J. Gen. Microbiol.* 1986 132: 3459, Roggenkamp et al. *Mol. Gen. Genet.* 1986 202: 302, Das et al. *J. Bacteriol.* 1984 158: 1165, De Louvencourt et al. *J. Bacteriol.* 1983 154: 737, Van den Berg et al. *Bio/Technology* 1990 8: 135, Kunze et al. *J. Basic Microbiol.* 1985 25: 141, Gregg et al. *Mol. Cell Biol.* 1985 5: 3376, U.S. Pat. №№4,837,148 і 4,929,555, Beach et al. *Nature* 1981 300: 706, Davidow et al. *Curr. Genet.* 1985 10: 380, Gaillardin et al. *Curr. Genet.* 1985 10: 49, Ballance et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983 112: 284-289, Tilburn et al. *Gene* 1983 26: 205-221, Yelton et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984 81: 1470-1474, Kelly et al. *EMBO J.* 1985 4: 475479; European Application №EP 244,234 і International Publication №WO 91/00357).

Експресія гетерологічних генів в комах може здійснюватися так, як описано в публікаціях (U.S. Pat. №4,745,051, European Application №№EP 127,839 і EP 155,476, Vlak et al. *J. Gen. Virol.* 1988 69: 765-776, Miller et al. *Ann. Rev. Microbiol.* 1988 42: 177, Carbonell et al. *Gene* 1988 73: 409, Maeda et al. *Nature* 1985 315: 592-594, Lebacqz-Verheyden et al. *Mol. Cell Biol.* 1988 8: 3129, Smith et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985 82: 8404, Miyajima et al. *Gene* 1987 58: 273 і Martin et al. *DNA* 1988 7: 99). Численні бакуловірусні штами і варіанти, а також

відповідні пермісивні клітини-хазяїни комах від хазяїнів описані в публікаціях (Luckow et al. *Bio/Technology* 1988 6: 47-55, Miller et al. *GENETIC ENGINEERING*, Setlow, J. K. et al. eds., Vol.8, Plenum Publishing, 1986 pp.277-279 і Maeda et al. *Nature* 1985 315: 592-594).

Експресія в ссавцях може здійснюватися так, як описано в публікаціях (Dijkema et al. *EMBO J.* 1985 4: 761, Gorman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982 79: 6777, Boshart et al. *Cell* 1985 41: 521 і U.S. Pat. No.4,399,216). Інші особливості експресії у ссавцях можуть бути реалізовані так, як описано в публікаціях (Ham et al. *Meth. Em.* 1979 58: 44, Barnes et al. *Anal. Biochem.* 1980 102: 255, U.S. Pat. Nos. 4,767,704, 4,657,866, 4,927,762, 4,560,655 та Перевиданий U.S. Pat. No. RE 30,985, і в Міжнародних публікаціях International Publication Nos. WO 90/103430, WO 87/00195).

Методи продукування рекомбінантних аденовірусних векторів описані в (U.S. Pat. No. 6,485,958).

Ботулотоксин типу А може бути отриманий шляхом створення і вирощування культур *Clostridium botulinum* у бродильному апараті з наступним збиранням та очищенням ферментованої суміші згідно з відомими процедурами.

Для одержання біологічного засобу, який би мав вираш від даного винаходу, можуть застосовуватися будь-які із описаних вище методів вироблення білків.

Фармакологія і корисність

Сполуки згідно з даним винаходом є селективними інгібіторами цистеїнових протеаз, наприклад, катепсину S, K, B і/або F і, зокрема, катепсину S, і отже можуть застосовуватися для лікування хвороб, у котрих цистеїн-протеаза активність робить внесок у патологію і/або симптоматологію хвороби. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватися в лікуванні автоімунних розладів, включаючи, наприклад, ювенільний діабет, псоріаз, множинний склероз, звичайну пухирчатку, хворобу Грейвса, міастенію gravis, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і тиреоїдит Хасімото, алергічні розлади, включаючи, наприклад, астму, алогенні імунні реакції, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантатів органів або тканинних шматків, та ендометріоз.

Катепсин S залучається також до розладів, що викликають надмірний еластоз, наприклад, хронічних обструктивних хвороб легенів (наприклад, емфіземи), бронхіоліту, надмірного еластозу повітряних шляхів при астмі і бронхіті, пневмонітів і серцевосудинних хвороб, наприклад, розривів бляшок та атеросклерозу. Катепсин S залучається до утворення фібрил, у зв'язку з чим інгібітори катепсинів S можуть використовуватися в лікуванні системного амілоїдозу.

Інгібіторна активність сполук за формулою (I) щодо цистеїнових протеаз може вимірюватися за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Методи аналізу *in vitro*, підходящі для вимірювання протеазної активності та її інгібування випробуваними сполуками, є добре відомими. Зазвичай, в цих методах вимірюють індукований протеазами гідроліз пептидного субстрату. Докла-

дно методи вимірювання активності інгібування протеаз описані в розділі Біологічні приклади 1-5, нижче.

Методи введення і фармацевтичні складки

У загальному випадку сполуки за формулою (I) вводять у терапевтично ефективних кількостях за допомогою будь-якого зі звичайних методів, добре відомих фахівцям у даній галузі, як відокремлено, так і в комбінації з одним чи більше інших терапевтичних засобів. Терапевтично ефективна кількість може варіювати в широких межах залежно від тяжкості хвороби, віку та загального стану здоров'я об'єкта лікування, лікувальної потужності використовуваної сполуки та низки інших чинників. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки за формулою (I) може змінюватися в інтервалі приблизно від 10 мікрограмів на кілограм маси тіла (мкг/кг) за день до 100 міліграмів на кілограм маси тіла (мг/кг) за день і звичайно лежить в межах приблизно від 100мкг/кг/день до 10мг/кг/день. Таким чином, терапевтично ефективна кількість для пацієнта-людини вагою 80кг може складати приблизно від 1мг/день до 8г/день, і як правило становить приблизно від 1мг/день до 800мг/день. У загальному випадку фахівець у даній галузі, керуючись власним досвідом і та інформацією, поданою в даному описі, зможе легко визначати відповідну терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) для лікування тої чи іншої хвороби.

Сполуки за формулою (I) можуть уводитися у формі фармацевтичних складів одним із таких шляхів: пероральним, системним (наприклад, трансдермальним, інтраназальним або за допомогою супозиторіїв) або парентеральним (наприклад, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним або підшкірним). Фармацевтичні складки можуть мати форму таблеток, пілюль, капсул, напівтвердих препаратів, порошків, препаратів пролонгованого вивільнення, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолів або інші відповідні форми і містять у загальному випадку сполуку за формулою (I) у комбінації принаймні з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом. Прийнятними є ексципієнти, які є нетоксичними, сприяють уведенню препарату і не чинять шкідливого впливу на терапевтичний ефект активного інгредієнта. Такі ексципієнти можуть мати тверду, рідку, напівтверду або аерозольну форму, яка в загальному випадку є доступною для фахівця в даній галузі.

Твердими фармацевтичними ексципієнтами можуть бути, наприклад, крохмаль, целюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат магнію, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, хлорид натрію, сухе зібране молоко і т.п. Рідкими і напівтвердими ексципієнтами можуть бути, наприклад, вода, етанол, гліцерин, пропіленгліколь та різноманітні масла, включаючи масла нафтового, тваринного та синтетичного походження і рослинні олії (наприклад, арахісову олію, олію соєвих бобів, мінеральне масло, кунжутну олію і т.п.). Кращими рідкими носіями, особливо в розчинах для ін'єкцій, є вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрози і гліколі.

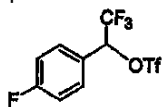
Кількість сполуки за формулою (I) у фармацевтичному складі може варіювати в широких межах залежно від типу препарату, величини одиничної дози, виду ексципієнтів та інших чинників, добре відомих фахівцям у галузі фармацевтики. У загальному випадку склад зі сполукою за формулою (I) для лікування певної хвороби містить від 0,01%(мас.) до 90%(мас), краще - від 5%(мас.) до 50%(мас.) активного інгредієнта, а решту його становить ексципієнт або ексципієнти. У кращому варіанті запропонований фармацевтичний склад уводять в однодозовий лікарській формі для безперервного лікування або в однодозовий лікарській формі *ad libitum*, коли метою лікування є полегшення симптомів. Типові фармацевтичні препарати, які містять сполуку за формулою (I), описані нижче.

Приклади

Нижче наведені деякі приклади втілення даного винаходу на практиці, які не несуть з собою будь-яких обмежень, а лише ілюструють процес виготовлення сполук за формулою (I) (Приклади) і проміжних продуктів (Посилання) згідно з даним винаходом.

Посилання A

Синтез 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етилового естеру трифторметансульфонової кислоти



Стадія 1

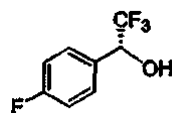
До перемішаного розчину 2,2,2,4'-тетрафторацетофенону (10г, 52,1ммоль) у метанолі (50мл) при температурі 0°C добавили NaBH₄ (0,98г, 26,5ммоль). Після перемішування при температурі 25°C упродовж 2год. реакційну суміш погасили шляхом додавання до неї 1н. розчину HCl (100мл), а потім екстрагували етиловим етером. Етерний екстракт промили сольовим розчином, просушили над MgSO₄ і концентрували, отримавши 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етанол (11,32г), який використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

Стадія 2

NaN (640мг, 16ммоль, 60% у мінеральному маслі) промили двічі гексаном (20мл) і потім суспендували у висушеному діетиловому етері (20мл). При температурі 0°C добавили розчин 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етанолу (1,94г, 10ммоль) в діетиловому етері (10мл). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, добавили розчин трифторметансульфонілхлориду (1,68г, 10ммоль) в діетиловому етері (10мл). Через 2 години реакційну суміш погасили шляхом додавання розчину NaHCO₃, і продукт екстрагували діетиловим етером. Екстракти промили сольовим розчином і просушили, а розчинник видалили, отримавши 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етилний естер трифторметансульфонової кислоти (3,3г).

Посилання B

Синтез 2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етанолу

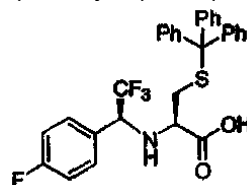


До розчину 2,2,2,4'-тетрафторацетофенону (2,5г, 13,01ммоль) і 1М S-метил-CBS-оксаборолідинового каталізатора (1,3мл, 1,3ммоль) в суміші толуолу (25мл) з дихлорметаном (25мл) при температурі -78°C добавили свіжодистильований катехолборан (1,66мл, 15,62ммоль). Утворену таким чином реакційну суміш витримали при температурі -78°C упродовж 16 годин, і наприкінці цього періоду часу до неї добавили 4н. розчин HCl (5мл у діоксані), і реакційну суміш залишили відігріватися до кімнатної температури. Відігріту реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили насиченим сольовим розчином.

Органічний шар просушили над сульфатом магнію, профільтрували і концентрували, отримавши тверду речовину. Цю тверду речовину суспендували в гексановій суміші і відфільтрували. Гексановий фільтрат, який містив цільовий продукт, концентрували, і залишок піддали флеш-хроматографічній обробці (10 гексани:1 етилацетат), отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді безколірного масла (2,2г, 87% вихід). За результатами хіральної рідинної хроматографії з високою розрізняльною спроможністю (HPLC) (колонка Chiralcel OD, рухома фаза 95 гексани:5 ізопропанол. Час витримання головного продукту 6,757хв. Час витримання другорядного ізомеру 8,274хв.) співвідношення енантіомерів складало 95:5.

Посилання D

Синтез 2(R)-[2,2,2-трифтор-1 (5)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-тритилсульфанілпропіонової кислоти

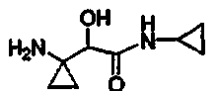


До суспензії S-тритил-L-цистеїну (4,86г, 13,37ммоль) у дихлорметані (97мл, 20мл/г алілового спирту) при кімнатній температурі добавили діізопропілетиламін (9,32мл, 53,48ммоль), а потім розчин 2,2,2-трифтор-1(RS)-фенілетилового естеру трифторметансульфонової кислоти (5,32г, 16,04ммоль) (головний енантіомер (S), 90% ee (енантіомерного надлишку)) у дихлорметані (15мл) за допомогою шприца все одразу. Через 19 годин реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, і в результаті отримали масло. До цього масла додали діетиловий етер, і розчин, що утворився, промили 1н. розчином HCl і сольовим розчином. Органічний шар просушили над MgSO₄, профільтрували і концентрували. Після флеш-хроматографічної обробки залишку з елюентом із суміші 2 ч. гексанів/1 ч. етил ацетату/0,25% оцтової кислоти отримали 2(R)-[2,2,2-трифтор-1(RS)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-тритилсульфанілпропіонову кислоту (6г) (головний

діастереомер (R,S), 90% de (діастереомерного надлишку)) у вигляді масла з піною.

Посилання Е

Синтез 2-(1-аміноциклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетаміду



Стадія 1

Хлорідрат 1-аміноциклопропанкарбонітрилу (6,1г, 51,4ммоль) прокип'ятили зі зворотним холодильником в 6н. розчині соляної кислоти (500мл) протягом 7 годин і після цього концентрували, отримавши цільовий хлорідрат 1-аміноциклопропанкарбонітрилу у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 2

Розчин хлорідрату 1-аміноциклопропанкарбонітрилу (3,6г, 26,2ммоль) у MeOH (100мл), який містив карбонат калію (4,0г, 28,94ммоль) перемішували при кімнатній температурі упродовж 48 годин. Після фільтрації із розчину під зниженим тиском видалили MeOH, отримавши в результаті 1-аміноциклопропанкарбонітрилу (2,64г) яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 3

Отриману на попередній стадії 1-аміноциклопропанкарбонітрилу (2,64г, 26,1ммоль) і тетраметилгідроксид амонію (2,38г, 26,1ммоль) добавили до ацетонітрилу (150мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом приблизно однієї години утворена реакційна суміш стала гомогенною. Після цього до неї добавили Woc_2O (8,54г, 39,2ммоль) і все це перемішували впродовж 2 днів. На третій день до суміші добавили ще одну порцію Woc_2O (2,85г, 13,1ммоль), і реакційну суміш перемішували ще один день. Ацетонітрил видалили під зниженим тиском, а залишок поділили між H_2O і Et_2O . Водний шар промили Et_2O , потім підкислили твердою лимонною кислотою до pH ~3. Водний розчин екстрагували етилацетатом EtOAc . Об'єднані EtOAc екстракти промили сольовим розчином, просушили (Na_2SO_4), а EtOAc видалили під зниженим тиском, отримавши 1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропанкарбонітрилу у вигляді твердої речовини білого кольору (2,32г), яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 4

До розчину 1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропанкарбонітрилу (2,32г, 11,5ммоль) у CH_2Cl_2 (25мл) при температурі 0°C добавили N,O-диметилгідроксиламін-гідрохлорид (1,24г, 12,7ммоль), триетиламін (2,57г, 3,54мл, 25,4ммоль) і NATU (4,82г, 12,7ммоль). Утворену таким чином реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Після цього реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і поділили між Et_2O і водою. Вод-

ний шар екстрагували за допомогою Et_2O . Об'єднаний органічний шар промили сольовим розчином, просушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском, отримавши трет-бутиловий естер [1-(метоксиметилкарбамоїл)циклопропіл]карбаїнової кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 5

До 0,05M розчину трет-бутилового естеру [1-(метокси-метилкарбамоїл)циклопропіл]карбаїнової кислоти в Et_2O (80мл, 4,0ммоль) при кімнатній температурі по краплях добавили літійалюмінійгідрид (1,0M в Et_2O , 5мл, 5,0ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, а потім погасили добавкою 6мл розчину KHSO_4 у воді. Шари суміші розділили і водний шар екстрагували за допомогою Et_2O . Об'єднаний органічний шар промили 1н. розчином HCl , насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, просушили (Na_2SO_4) і концентрували, отримавши трет-бутиловий естер (1-формілциклопропіл)карбаїнової кислоти у вигляді безколірного масла (393мг), яке використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 6

До розчину трет-бутилового естеру (1-формілциклопропіл)карбаїнової кислоти (393мг, 2,12ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) добавили оцтову кислоту (191мг, 0,182мл, 3,18ммоль) і циклопропілізоціанід (142мг, 2,12ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували під зниженим тиском, отримавши сирий (1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропіл)циклопропілкарбаїноїлметиловий естер оцтової кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 7

До розчину отриманого на попередній стадії (1-трет-бутоксикарбоніламіноциклопропіл)циклопропілкарбаїноїлметилового естеру оцтової кислоти у MeOH (5мл) добавили 10% NaOH (1мл). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім підкислили 2,5н. розчином HCl до pH7. Розчин екстрагували за допомогою EtOAc , промили сольовим розчином, просушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском, отримавши трет-бутиловий естер [1-(циклопропілкарбаїноїлгідрокси-

метил)циклопропіл]карбаїнової кислоти у вигляді масла жовтого кольору, яке використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 8

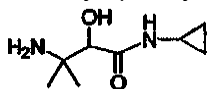
Розчин отриманого на попередній стадії трет-бутилового естеру [1-(циклопропілкарбаїноїлгідрокси-метил)циклопропіл]карбаїнової кислоти у CH_2Cl_2 (5мл) і TFA (5мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5год. Реакційну суміш концентрували і промили толуолом, отримавши 2-(1-

аміноциклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетамід.

Застосовуючи описаний вище процес по Стадіях 3-8 але використовуючи замість 1-аміноциклопропанкарбонової кислоти 1-аміноциклогексанкарбонову кислоту, отримували 2-(1-аміноциклогексил)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетамід.

Посилання F

Синтез 3-аміно-N-циклопропіл-2-гідрокси-3-метилбутирамід



Стадія 1

До розчину трет-бутилового естеру (2-гідрокси-1,1-диметилетил)карбамінової кислоти (284мг, 1,5ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) при температурі 0°C добавили періодан Десса-Мартена (Dess-Martin) (763мг, 1,8ммоль). Через 1,5год. добавили розчин 0,26М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ у насиченому NaHCO_3 (6мл) і створену таким чином суміш перемішували протягом 15хв. Після цього шари суміші розділили, і водний шар екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари просушили (Na_2SO_4) і концентрували, отримавши трет-бутиловий естер (1,1-диметил-2-оксоетил)карбамінової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 2

До розчину одержаного на попередній стадії трет-бутилового естеру (1,1-диметил-2-оксоетил)карбамінової кислоти у CH_2Cl_2 добавили оцтову кислоту (180мг, 0,172мл, 3,0ммоль) і циклопропілізоціанід (101мг, 1,5ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували, отримавши сирий 2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-циклопропілкарбамоїл-2-метилпропіловий естер оцтової кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 3

До розчину отриманого на попередній стадії 2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-циклопропілкарбамоїл-2-метилпропілового естеру оцтової кислоти у MeOH (10мл) добавили 10% NaOH (1,5мл). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім підкислили 1н. розчином соляної кислоти до pH7. Далі реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc . Органічний шар просушили (Na_2SO_4) і концентрували, отримавши трет-бутиловий естер (2-циклопропілкарбамоїл-2-гідрокси-1,1-диметилетил)карбамінової кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

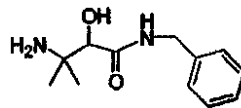
Стадія 4

Розчин отриманого на попередній стадії трет-бутилового естеру (2-циклопропілкарбамоїл-2-гідрокси-1,1-диметилетил)карбамінової кислоти у CH_2Cl_2 (10мл) і TFA (5мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Утворену реакційну суміш концентрували і промили толуо-

лом, отримавши 3-аміно-N-циклопропіл-2-гідрокси-3-метилбутирамід.

Посилання G

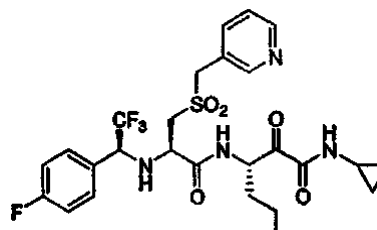
Синтез 3-аміно-N-бензил-2-гідрокси-3-метилбутирамід



3-Аміно-N-бензил-2-гідрокси-3-метилбутирамід був одержаний у відповідності до описаного вище процесу, застосованого до виготовлення 3-аміно-N-циклопропіл-2-гідрокси-3-метилбутирамід, де замість циклопропілізоціаніду використовували бензілізоціанід.

Приклад 1

Синтез циклопропіламіду 2-оксо-3(S)-{3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно}гексанової кислоти



Стадія 1

До розчину S-метил-CBS-оксазаборолідину (13мл, 13ммоль) і 2,2,2,4'-тетрафторацетофенону (18,2мл, 130,13ммоль) у дихлорметані при температурі -78°C по краплях протягом 30хв. добавили дихлорметановий розчин катехолборану (19,4мл, 182ммоль) (15мл). Утворену реакційну суміш перемішували при температурі -78°C впродовж ночі. Після цього реакційну суміш погасили добавкою 4н. розчину HCl (13мл) у діоксані при температурі -78°C , відігріли до кімнатної температури і під зниженим тиском видалили з неї розчинник. До концентрату добавили 10% розчин NaHSO_3 (200мл), і водний шар екстрагували гексаном. Органічний шар промили водою і просушили над MgSO_4 . Розчинник видалили під зниженим тиском, отримавши 2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етанол (20г) у вигляді безколірного масла (90% енантіомерного залишку).

Стадія 2

До Et_2O (700мл) при температурі 0°C в атмосфері N_2 добавили NaN (11,87г, 296,7ммоль), а після цього добавили розчин 2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етанолу (44,3г, 228,2ммоль) в Et_2O . Утворену реакційну суміш перемішували впродовж 10хв. при температурі 0°C , а потім упродовж 1год. при кімнатній температурі. Далі при температурі 0°C в атмосфері N_2 добавили розчин трифторметансульфонілхлориду (50г, 296,7ммоль) в Et_2O , і реакційну суміш перемішували впродовж 10хв. при температурі 0°C , а після цього упродовж 3год. при кімнатній температурі. Далі із суміші під зниженим тиском видалили розчинник і повільно добавили H_2O (100мл). Водний шар екстрагували гексаном, і об'єднаний органічний шар просушили над MgSO_4 .

Розчинник видалили під зниженим тиском, отримавши 2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етилловий естер трифторметансульфонової кислоти (70г) у вигляді безколірного масла.

Стадія 3

2(R)-Аміно-3-третилсульфанілпропіонову кислоту (78г, 214,6ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 , до розчину добавили DIPEA (112мл, 643,8ммоль), і створену таким чином реакційну суміш перемішували протягом 10хв. при кімнатній температурі. Після цього до суміші добавили отриманий на попередній стадії 2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етилловий естер трифторметансульфонової кислоти (70г, 214,6ммоль) у CH_2Cl_2 , і реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Далі із суміші під зниженим тиском видалили розчинник, а залишок розчинили в Et_2O і промили 1н. розчином HCl , сольовим розчином і просушили над MgSO_4 . Розчинник видалили, отримавши 2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-третилсульфанілпропіонову кислоту (90г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору

Стадія 4

Отриману на попередній стадії 2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-третилсульфанілпропіонову кислоту (5,4г, 10ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 і до розчину в атмосфері N_2 при температурі 0°C добавили TFA (3,1мл, 40ммоль). Після цього в атмосфері N_2 при температурі 0°C до суміші добавили Et_3SiH (3,2мл, 20ммоль), і створену таким чином реакційну суміш відігріли до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок розчинили в 1н. розчині NaOH (120мл). Водний шар екстрагували гексаном. До цього водного розчину додали діоксан (120мл), гідрохлорид 3-піколілхлориду (1,97г, 12ммоль) і гідрохлорид трис(2-карбоксietил)фосфіну (280мг, 1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Діоксан видалили під зниженим тиском. Водний розчин відрегулювали до pH 3 й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском, отримавши 3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонову кислоту, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 5

До розчину 3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонової кислоти в метанолі (10мл) добавили водний розчин OXONE® (4,68г, 15ммоль у 10мл H_2O). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години розчинник видалили під зниженим тиском. Водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, просушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, отримавши 3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифторпропіонову кислоту, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 6

Суміш одержаної на попередній стадії 3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонової кислоти (420мг, 1ммоль), циклопропіламіду 3(S)-аміно-2-гідроксигексанової кислоти (186мг, 1ммоль), приготованого так, як описано в публікації заявки (PCT №WO-02/18369 для сполуки хiii), HBTU (455мг, 1,2ммоль) і NMM (0,44мл, 4ммоль) в ацетонітрилі перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після цього до суміші додали насичений NH_4Cl (10мл) та етилацетат (10мл), і через 20хв. водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином і просушили над MgSO_4 , профільтрували і фільтрат концентрували під зниженим тиском, отримавши циклопропіламід 2-гідрокси-3(S)-{3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіоніламіно}-гексанової кислоти, який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 7

До розчину одержаного на попередній стадії циклопропіламіду 2-гідрокси-3(S)-{3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіоніламіно}-гексанової кислоти (590мг, 1ммоль) у метилехлориді повільно добавили DMP. Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30хв., після чого до неї добавили 0,26M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ в насиченому NaHCO_3 . Далі реакційну суміш перемішували протягом 20хв. Водний шар екстрагували за допомогою метилехлориду. Об'єднані органічні екстракти просушили над MgSO_4 , профільтрували і концентрували, отримавши циклопропіламід 2-оксо-3(S)-{3-(піридин-3-ілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифторфеніл)етиламіно]-пропіоніламіно}-гексанової кислоти, який очистили на флеш-колони (2% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). У результаті одержали чистий продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

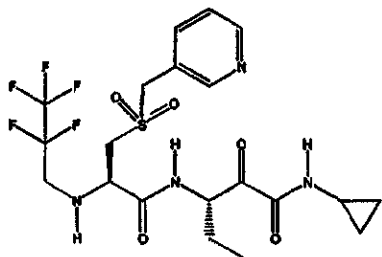
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,80(m, 12H), 2,02(m, 1H), 3,3-3,7(b, 3H), 4,00(m, 1H), 4,46(m, 1H), 4,79(m, 2H), 7,25(m, 2H), 7,50(m, 2H), 7,65(b, 1H), 7,72(d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,71 (m, 3H). LC-MS (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія): 587(M+1), 585, (M-1), 609(M+23).

Дотримуючись описаного вище процесу, але використовуючи замість 3-піколілхлориду циклопропілметилбромід, отримали циклопропіламід 2-оксо-3(S)-{3-(циклопропілметансульфоніл)-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]-пропіоніламіно}-гексанової кислоти (сполуку 1). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,32-0,41 (m, 2H), 0,53-0,67 (m, 6H), 0,81 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,06-1,38 (m, 4H), 1,52-1,61 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,98 (dd, J=2,8Гц, J=14,8Гц, 1H), 3,19 (dd, J=8Гц, J=14Гц, 1H), 3,28-3,50 (m, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,37 (quint, J=7,6Гц, 1H), 4,70-4,76 (m, 1H), 7,22 (t, J=8,4Гц, 2H), 7,43 (dd, J=5,6Гц, J=8,4Гц, 2H), 8,51 (d, J=7,2Гц, 1H), 8,73 (d, J=5,2Гц, 1H). LC-MS: 550(M+1), 548, (M-1).

Приклад 2

Синтез циклопропіламіду 2-оксо-3(S)-3-[2(R)-[2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно]-3-(піридин-3-

ілметансульфоніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти



Стадія 1

До розчину 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-олу (1,5г, 10,0ммоль) і DIPEA (6,1мл, 35,0ммоль) у метиленхлориді (75мл) при температурі -78°C добавили трифліновий ангідрид (1,78мл, 10,5ммоль). Через 2,5год. добавили одразу всю кількість S-третилцистеїну, й утворену реакційну суміш перемішували при температурі 0°C упродовж 80хв. Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім концентрували на роторному випарнику. До концентрату добавили етилацетат, і реакційну суміш промили 1н. розчином HCl. Органічний шар просушили над сульфатом магнію, профільтрували і концентрували. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (3ч. гексани/1ч. етилацетат +1% оцтової кислоти), отримавши 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-третилсульфанілпропіонову кислоту (3,29г).

Стадія 2

До розчину 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-третилсульфанілпропіонової кислоти (1,05г, 2,12ммоль) у метиленхлориді (15мл) добавили TFA (0,653мл, 8,48ммоль), а слідом за ним триетилсилан (0,677мл, 4,24ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5год. при кімнатній температурі, а потім концентрували на роторному випарнику. До залишку добавили 2н. розчин NaOH (20мл), і реакційну суміш екстрагували за допомогою гексанів. До шару NaOH добавили трис(2-карбокситриетил)фосфінгідрохлорид (60мг) і слідом за ним - гідрохлорид 3-піколілхлориду (348мг, 2,12ммоль). Через 1,5год. реакційну суміш підкислили концентрованою HCl до pH=4 та екстрагували етилацетатом. Органічний шар просушили і концентрували, отримавши 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіонову кислоту (530мг).

Стадія 3

До розчину 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіонової кислоти (151мг, 0,44ммоль), циклопропіламідгідрохлориду 3(S)-аміно-2-гідроксипентанової кислоти (92мг, 0,44ммоль), EDC (102мг, 0,66ммоль) і HOBT-гідрату (71мг, 0,53ммоль) у метиленхлориді добавили N-метилморфолін (0,194мл, 1,76ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, а потім розбавили етилацетатом і промили розчином бікарбонату натрію. Після концентрування органічного шару отримали циклопропіламід 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-

пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти (170мг).

Стадія 4

До розчину циклопропіламиду 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти (170мг, 0,34ммоль) в NMP добавили водний розчин OXONE® (209мг, 0,34ммоль). Через 2 години добавили ще OXONE® (105мг, 0,17ммоль) з додатковою кількістю води плюс деяку кількість метанолу. Через 1год. 40хв. реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили водою. Після концентрування органічного шару отримали циклопропіламід 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметилсульфаніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти (176мг).

Стадія 5

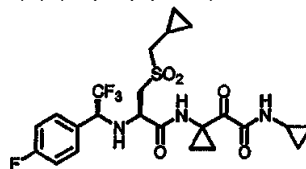
До гетерогенної суміші циклопропіламиду 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти (176мг, 0,33ммоль) у метиленхлориді добавили періодинан Десса-Мартена (Dess-Martin) (183мг, 0,43ммоль). Через кілька хвилин реакційна суміш стала більш гетерогенною. Через 3год. до суміші добавили ацетонітрил (3мл), а слідом за ним - NMP (6мл). У результаті відбулася гомоненна реакція. У цей час додали ще періодинану Десса-Мартена (100мг). Після ще 70хв. перемішування реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділили і концентрували. Залишок піддали флеш-хроматографічній обробці (95% метиленхлориду/5% метанолу) і в результаті отримали тверду речовину, яку суспендували в суміші 1:1 IPA/етанол і залишили випаровуватися до сухого стану. По завершенні випаровування одержали цільовий циклопропіламід 2-оксо-3(S)-3-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(піридин-3-ілметансульфаніл)пропіоніламіно]пентанової кислоти (87мг).

Приклад 3

Синтез

N-(1-

циклопропіламінооксалілциклопропіл)-3-циклопропілметансульфоніл-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонамід



Стадія 1

До розчину 3-циклопропілметансульфаніл-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонової кислоти (148мг, 0,42ммоль), приготованої за допомогою процесу, описаного вище у Прикладі 1, де замість піколілхлориду використовували циклопропілметилбромід, і 2-(1-аміно-циклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетамід (108мг, 0,63ммоль) в N-метилпіролідині (6мл) при температурі 0°C доба-

вили N,N-діетилпропіламін (272мг, 0,37мл, 2,11ммоль) і НАТУ. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі. Після цього суміш розбавили етилацетатом (EtOAc) і промили з H_2O . Органічний шар просушили (Na_2SO_4) і концентрували, отримавши N-[1-(циклопропілкарбамоїл)гідрокси-метил]циклопропіл]-3-циклопропілметилсульфаніл-2-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонамід, який перетворили на зазначену в заголовку сполуку так, як описано вище у Прикладі 2, стадії 4 і 5. MS (534,2 M+1, 532,1 M-1).

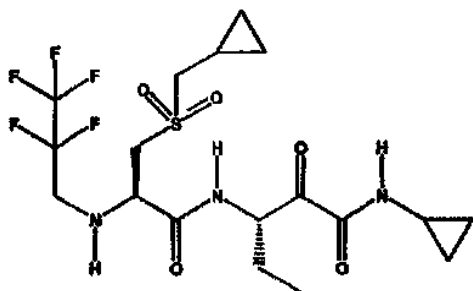
Дотримуючись процесу, описаного вище у Прикладі 3, але замість 2-(1-аміно-циклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетаміду використовуючи 3-аміно-N-бензил-2-гідрокси-3-метилбутирамід, одержали N-бензил-S-{3-циклопропілметансульфоніл-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно]-3-метил-2-оксобутирамід. Мас-спектрометрія: MS (586,3 M+1, 584,3 M-1).

Дотримуючись процесу, описаного вище у Прикладі 3, але замість 2-(1-аміно-циклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетаміду використовуючи 3-аміно-N-бензил-2-гідрокси-3-метилбутирамід, а замість 2(R)-[2,2,2-трифтор-1(S)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-третилсульфанілпропіонової кислоти використовуючи 2(R)-[2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етиламіно]-3-третилсульфанілпропіоновою кислотою, одержали N-бензил-3-{3-циклопропілметансульфоніл-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(R)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно]-3-метил-2-оксо-бутирамід та N-бензил-3-{3-циклопропілметансульфоніл-2-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно]-3-метил-2-оксо-бутирамід. Мас-спектрометрія: MS (586,1 M+1, 584,1 M-1).

Дотримуючись процесу, описаного вище у Прикладі 3, але замість 2-(1-аміно-циклопропіл)-N-циклопропіл-2-гідроксіацетаміду використовуючи 3-аміно-N-циклопропіл-2-гідрокси-3-метилбутирамід, одержали N-циклопропіл-3-{3-циклопропілметансульфоніл-2(R)-[2,2,2-трифтор-1(5)-(4-фторфеніл)етиламіно]пропіонаміно]-3-метил-2-оксо-бутирамід. Мас-спектрометрія: MS (536,0 M+1, 534,2 M-1).

Приклад 4

Синтез циклопропіламіду 3(S)-[3-циклопропілметансульфоніл-2(R)-(2,2,3,3)-3-пентафторпропіламіно]-пропіонаміно]-2-оксопентанової кислоти



Стадія 1

До розчину 2,2,3,3,3-пентафторпентан-1-олу (1,5г, 10,0ммоль) і DIPEA (6,1мл, 35,0ммоль) у дихлорметані (75мл) при температурі $-78^{\circ}C$ по краплях добавили трифліновий ангідрид (1,78мл, 10,5ммоль). За 2год. 20хв. до реакційної суміші добавили S-третилцистеїн і суміш перемішували ще впродовж 1год. 15хв. при $^{\circ}C$, а потім упродовж 19год. при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, а залишок піддали флеш-хроматографії (3:1 гексани/етилацетат з 1% оцтової кислоти), отримавши в результаті 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-третилсульфанілпропіоновою кислотою (3,29г).

Стадія 2

До розчину 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-третилсульфанілпропіонової кислоти (1,05г, 2,12ммоль) у дихлорметані добавили TFA (0,653мл, 8,48ммоль), а слідом за ним - триетилсилан (0,677мл, 4,24ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1год. 20хв. при кімнатній температурі, а потім концентрували на роторному випарнику. До залишку добавили 2н. розчин NaOH і гексани. Утворену суміш піддали струшуванню, в результаті чого шар NaOH розділювався. До шару NaOH добавили циклопропілметилбромід (0,206мл, 2,12ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 17год. при кімнатній температурі, потім підкислили 1н. розчином HCl і продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промили сольовим розчином, просушили над сульфатом магнію, профільтрували і концентрували, отримавши 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(циклопропілметансульфаніл)пропіоновою кислотою (428мг).

Стадія 3

До суміші 2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(циклопропілметансульфаніл)пропіонової кислоти (150мг, 0,49ммоль), гідрохлориду циклопропіламіду 3(S)-аміно-2-гідроксипентанової кислоти (102мг, 0,49ммоль), EDC (114мг, 0,74ммоль) і HOBT (79мг, 0,59ммоль) у дихлорметані добавили N-метилморфолін (0,215мл, 1,96ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім розбавили етилацетатом і промили розчином бікарбонату натрію. Органічний шар просушили і концентрували, отримавши циклопропіламід 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(циклопропілметансульфаніл)пропіонаміно]пентанової кислоти (169мг).

Стадія 4

До розчину циклопропіламіду 2-гідрокси-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-пентафторпропіламіно)-3-(циклопропілметансульфаніл)пропіонаміно]пентанової кислоти (169мг, 0,37ммоль) в NMP (5мл) добавили водний розчин (5мл) OXONE (342мг, 0,56ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі добавили ще водного розчину OXONE (228мг) разом з метанолом (5мл). Після перемішування протягом ще 2год. реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили насиченим сольовим розчином. Органічний шар розділили, просушили і

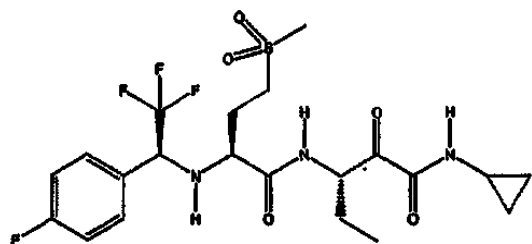
концентрували, отримавши тверду речовину білого кольору, до котрої добавили дихлорметан (10мл) і періодан Десса-Мартена (Dess-Martin). До цієї гетерогенної суміші добавили ацетонітрил (3мл), а слідом за ним - NMP (6мл), який забезпечив гомогенність реакції. За 5 год. реакційну суміш розбавили етилацетатом і промили розчином бікарбонату натрію. Органічний шар просушили і концентрували, отримавши сирий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. До цієї речовини добавили етанол, і суміш прокип'ятили зі зворотним холодильником. Цій все ще гетерогенній суміші дали охолотитися до кімнатної температури і профільтрували, отримавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (115мг). Температура плавлення: 196,1-196,7°C.

За допомогою вищеописаного процесу були одержані такі сполуки: N-циклопропіл-3S-{3-бензолсульфоніл-2R-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)-етиламіно]-пропіонаміно}-2-оксопентанамід, Рідінна хроматографія - масс-спектрометрія: LC-MS 558(M+H); і

N-циклопропіл-3S-{3-циклопропілметансульфоніл-2R-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутиламіно)-пропіонаміно}-2-оксопентанамід, LC-MS 542 (M+H).

Приклад 5

Синтез N-циклопропіл-3S-{4-метансульфоніл-2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)-етиламіно]-бутириламіно}-2-оксопентанаміду



(S)Метил-2-аміно-4-метилсульфанілбутиратгідрохлорид (750мг, 3,76ммоль) і 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етанон (721мг, 3,76ммоль) розчинили у метанолі (15мл) і до розчину додали карбонат калію (1,04г, 7,52ммоль). Утворену суміш перемішували при температурі 55°C упродовж 23 годин, а потім концентрували до сухого стану на роторному випарнику. Залишок об'єднали з толуолом (20мл), і суміш концентрували до сухого стану на роторному випарнику. Залишок об'єднали з ацетонітрилом (10мл), і суміш перемішували при температурі приблизно -30°C. До суміші добавили борогідрид цинку, приготований шляхом додавання 1М розчину хлориду цинку в етері (5,64мл) до суміші борогідриду натрію (427мг, 11,28ммоль), перемішування в етері (10мл) і потім перемішування цієї суміші протягом 19 год., і реакційну суміш перемішували протягом приблизно 7 годин при зниженій температурі, а потім протягом ще 16 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш погасили 1н. розчином HCl, розбавили етилацетатом і промили сольовим розчином (2x50мл). Органічний шар просушили і концентрували, отримавши 2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]-4-

метилсульфанілмасляну кислоту (1,15г) у вигляді твердої речовини.

2(S)-[2,2,2-Трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]-4-метилсульфанілмасляну кислоту (150мг, 0,46ммоль), гідрохлорид циклопропіл-3S-аміно-2-гідроксипентанаміду (106мг, 0,51ммоль), EDC (132мг, 0,69ммоль) і HOBT (75мг, 0,55ммоль) об'єднали у DCM (10мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі, додаючи до неї N-метилморфолін (0,253мл, 2,3ммоль). Після цього суміш перемішували протягом 2 годин 15 хвилин і потім розбавили етилацетатом. Далі суміш промили розчином бікарбонату натрію (2x35мл), а органічний шар просушили і концентрували, отримавши N-циклопропіл-2-гідрокси-3S-{4-метансульфоніл-2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]бутириламіно}пентанамід (188мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

N-Циклопропіл-2-гідрокси-3S-{4-метансульфоніл-2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)-етиламіно]бутириламіно}пентанамід (188мг, 0,39ммоль) розчинили в 1-метил-2-піролідіноні (5мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі, додаючи до нього водний розчин оксону (5мл, 434мг, 0,71ммоль). Утворену суміш перемішували впродовж 1 години 45 хвилин, а потім розбавили етилацетатом. Далі суміш промили сольовим розчином (3x25мл). Органічний шар просушили і концентрували. Залишок розчинили в 1-метил-2-піролідіноні (5мл), і до розчину добавили Dess-Martin (232мг, 0,55ммоль). Реакція тривала ще протягом 1 години, після чого розчин розбавили етилацетатом. Реакційну суміш промили розчином бікарбонату натрію (3x30мл) і органічний шар просушили та концентрували. Залишок, об'єднаний з етером, добавили твердої речовини. Суміш очистили і профільтрували, отримавши N-циклопропіл-3S-{4-метансульфоніл-2S-[2,2,2-трифтор-1S-(4-фторфеніл)етиламіно]бутириламіно}-2-оксопентанамід (114мг) у вигляді твердої речовини білого кольору (температура плавлення: 152,5-153,5°C). LC-MS 510(M+H).

Біологічні приклади

Приклад 1

Випробування на катепсин В

Розчини випробуваних сполук готували в різних концентраціях у 10мкл диметилсульфоксиду (DMSO), а потім розбавляли в аналітичному буфері (40мкл, який містив: N,N-біс-(2-гідроксіетил)-2-аміноетансульфонову кислоту (BBS), 50мМ (pH6); поліоксіетиленсорбітан-монолаурат 0,05%; і дитіотрітол (DTT), 2,5мМ). До розчинів добавляли людський катепсин В (0,025пмоль у 25мкл аналітичного буфера). Аналітичні розчини перемішували протягом 5-10 секунд на плиті шейкера, накривали кришкою та інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. До аналітичних розчинів добавляли Z-FR-AMC (20нмоль у 25мкл аналітичного буфера) і вели спостереження за гідролізом шляхом спектрофотометричного моніторингу на хвилі (λ) 460нм протягом 5хв. Константи уявного інгібування (K_i) обчислювали по кривих ферментативного розвитку, використовуючи стандартні математичні моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом були піддані випробуванням за описаною вище методикою, де вони продемонстрували інгібіторну активність стосовно катепсину В.

Приклад 2

Випробування на катепсин К

Розчини випробуваних сполук готували в різних концентраціях у 10мкл диметилсульфоксиду (DMSO), а потім розбавляли в аналітичному буфері (40мкл, який містив: MES, 50мМ (pH5,5); EDTA, 2,5мМ; і DTT, 2,5мМ). До розчинів добавляли людський катепсин К (0,0906пмоль у 25мкл аналітичного буфера). Аналітичні розчини перемішували протягом 5-10 секунд на плиті шейкера, накривали кришкою та інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. До аналітичних розчинів добавляли Z-FR-AMC (20нмоль у 25мкл аналітичного буфера) і вели спостереження за гідролізом шляхом спектрофотометричного моніторингу на хвилі (λ) 460нм протягом 5хв. Константи уявного інгібування (K_i) обчислювали по кривих ферментативного розвитку, використовуючи стандартні математичні моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом були піддані випробуванням за описаною вище методикою, де вони продемонстрували інгібіторну активність стосовно катепсину К.

Приклад 3

Випробування на катепсин L

Розчини випробуваних сполук готували в різних концентраціях у 10мкл диметилсульфоксиду (DMSO), а потім розбавляли в аналітичному буфері (40мкл, який містив: MES, 50мМ (pH5,5); EDTA, 2,5мМ; і DTT, 2,5мМ). До розчинів добавляли людський катепсин L (0,05пмоль у 25мкл аналітичного буфера). Аналітичні розчини перемішували протягом 5-10 секунд на плиті шейкера, накривали кришкою та інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. До аналітичних розчинів добавляли Z-FR-AMC (20нмоль у 25мкл аналітичного буфера) і вели спостереження за гідролізом шляхом спектрофотометричного моніторингу на хвилі (λ) 460нм протягом 5хв. Константи уявного інгібування (K_i) обчислювали по кривих ферментативного розвитку, використовуючи стандартні математичні моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом були піддані випробуванням за описаною вище методикою, де вони продемонстрували інгібіторну активність стосовно катепсину L.

Приклад 4

Випробування на катепсин S

Розчини випробуваних сполук готували в різних концентраціях у 10мкл диметилсульфоксиду (DMSO), а потім розбавляли в аналітичному буфері (40мкл, який містив: MES, 50мМ (pH6,5); EDTA, 2,5мМ; і NaCl, 100мМ); β -меркаптоетанол, 2,5мМ, і BSA, 0,00%. До розбавлених розчинів добавляли людський катепсин S (0,05пмоль у 25мкл аналітичного буфера). Аналітичні розчини перемішували протягом 5-10 секунд на плиті шейкера, накривали кришкою та інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. До аналітичних розчинів добавляли Z-Val-Val-Arg-AMC (4нмоль у 25мкл аналітичного буфера, який містив 10%

DMSO) і вели спостереження за гідролізом шляхом спектрофотометричного моніторингу на хвилі (λ) 460нм протягом 5хв. Константи уявного інгібування (K_i) обчислювали по кривих ферментативного розвитку, використовуючи стандартні математичні моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом були піддані випробуванням за описаною вище методикою, де вони продемонстрували інгібіторну активність < або =100нм стосовно катепсину S.

Приклад 5

Випробування на катепсин F

Розчини випробуваних сполук готували в різних концентраціях у 10мкл диметилсульфоксиду (DMSO), а потім розбавляли в аналітичному буфері (40мкл, який містив: MES, 50мМ (pH6,5); EDTA, 2,5мМ; і NaCl, 100мМ); DTT, 2,5мМ; і BSA, 0,01%. До розбавлених розчинів добавляли людський катепсин F (0,1пмоль у 25мкл аналітичного буфера). Аналітичні розчини перемішували протягом 5-10 секунд на плиті шейкера, накривали кришкою та інкубували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. До аналітичних розчинів добавляли Z-Phe-Arg-AMC (2нмоль у 25мкл аналітичного буфера, який містив 10% DMSO) і вели спостереження за гідролізом шляхом спектрофотометричного моніторингу на хвилі (λ) 460нм протягом 5хв. Константи уявного інгібування (K_i) обчислювали по кривих ферментативного розвитку, використовуючи стандартні математичні моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом були піддані випробуванням за описаною вище методикою, де вони продемонстрували інгібіторну активність стосовно катепсину F.

Приклад 1

Типові фармацевтичні препарати, що містять сполуку за формулою (I)

Препарат для неоорального введення	
Сполука за формулою (I)	10-100мг
Моногідрат лимонної кислоти	105мг
Гідроксид натрію	18мг
Смаковий коригент	
Вода	скільки потрібно до 100мл

Препарат для внутрішньовенного введення	
Сполука за формулою (I)	0,1-10мг
Моногідрат декстрози	скільки потрібно для ізотонічності
Моногідрат лимонної кислоти	1,05мг
Гідроксид натрію	0,18мг
Вода для ін'єкцій	скільки потрібно до 1,0мл

Препарат в формі таблеток	
Сполука за формулою (I)	1%
Макрокристалічна целюлоза	73%
Стеаринова кислота	25%
Колоїдальний двоокис кремнію	1%

Поданий вище в деяких деталях і прикладах опис даного винаходу має лише ілюстративну і роз'яснювальну ціль. Цілком зрозуміло, що цей опис при втіленні винаходу на практиці не виключає різноманітних змін і доповнень які можуть бути зроблені в межах об'єму, окреслених доданою тут Формулою винаходу. Отже, даний опис не накладає жодних обмежень на різноманітні інші, не за-

значені ним варіанти здійснення винаходу. Таким чином, об'єм даного винаходу визначається не цим описом, а Формулою винаходу, а також пов-

ним об'ємом еквівалентів, на які пункти цієї Формули дають право.