



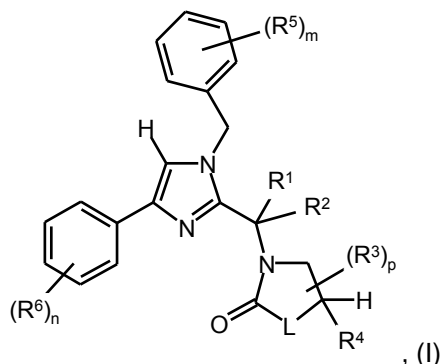
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97821** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)**C07D 403/06** (2006.01)**C07D 413/06** (2006.01)**A61K 31/422** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 06929</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бойс Растум (IN/US),</b> <b>Мартін Ерік (US),</b> <b>Ванг Вейбо (US),</b> <b>Янг Хонг (CN/US),</b> <b>Барсанті Пол А. (GB/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>03.01.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НОВАРТИС АГ,</b> Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.03.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/883,740</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/002236 A (CHIRON CORP [US]; WANG WEIBO [US]; BARSANTI PAUL A [US]; XI YI [US]; B), 05.01.2006 WO 2007/021794 A (NOVARTIS AG [CH]; BARSANTI PAUL A [US]; XIA YI [US]; WANG WEIBO [US]), 22.02.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>05.01.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>26.10.2009, Бюл.№ 20</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.03.2012, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2008/050149, 03.01.2008</b>	

**(54) ЦИКЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ EG-5****(57) Реферат:**

В заявці описані нові заміщені імідазоли, що описуються наступною формулою (I)



та їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки, композиції сполук разом з фармацевтично прийнятними носіями та застосування сполук.

UA 97821 C2



Перехресне посилання на пов'язану заявку

За даною заявкою відповідно до 35 U.S.C. §119(e) заявляється пріоритет за попередньою заявкою U.S. № 60/883740, поданою 5 січня 2007 року, що у всій своїй повноті включена в даний винахід як посилання.

5 Передумови створення винаходу

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до заміщених імідазолів та їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або проліків. Даний винахід також відноситься до композицій таких сполук разом з фармацевтично прийнятними носіями, до застосування таких сполук.

10 Рівень техніки

Кінезини є моторними білками, які використовують аденозинтрифосфат для зв'язування з мікротрубочками та генерації механічного зусилля. Кінезини характеризуються моторним доменом, що містить приблизно 350 амінокислотних залишків. Розшифровано кристалічну структуру декількох моторних доменів кінезину.

15 До теперішнього часу ідентифіковані біля тисячі родинних кінезину білків (РКБ). Кінезини беруть участь у багатьох біологічних процесах у клітинах, включаючи транспорт органел та везикул та підтримку ендоплазматичного ретикулу. Різні РКБ взаємодіють із мікротрубочками мітотичного веретена або із хромосомами безпосередньо та, видимо, відіграють головну роль на мітотичних стадіях клітинного циклу. Ці мітотичні РКБ становлять особливий інтерес для розробки протиракових засобів.

20 Кінезин - білок веретена (КБВ) (також відомий, як Eg5, HsEg5, KNSL1 або KIF11) є одним з декількох кінезиноподібних моторних білків, які локалізовані в мітотичному веретені та для яких відомо, що вони необхідні для утворення та/або функціонування біполярного мітотичного веретена.

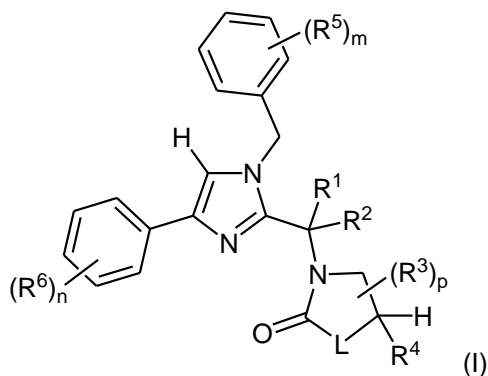
25 В 1995 році показано, що зменшення вмісту КБВ за допомогою антитіл проти С-кінця КБВ зупиняє мітоз клітин HeLa за допомогою послідовностей моноастральних мікротрубочок (Blangy et al., Cell 83:1159-1169, 1995). Мутації в генах bim та cut7, які вважаються гомологами КБВ, приводять до порушення відділення центросом в *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P., and N.R. Morris, Cell 60:1019-1027, 1990) та *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I., and M. Yanagida, Nature 347:563-566, 1990). Обробка клітин за допомогою ATRA (повністю-транс-ретиноева кислота), що зменшує експресування КБВ на рівні білку, або зменшення кількості КБВ за допомогою антизначенневих олігонуклеотидів показали, що відбувається значне пригнічення росту клітин DAN-G карциноми підшлункової залози та це вказує на те, що КБВ може брати участь в антипроліферативному впливі повністю-транс-ретиноевої кислоти (Kaiser, A., et al., J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). Цікаво, що показано, що родинна *Xenopus laevis* Aurora протеїнкіназа pEg2 зв'язується з XIEg5 та фосфорилує його (Giet, R., et al., J. Biol. Chem. 274:15005-15013, 1999). Можливі субстрати родинних Aurora кіназ становлять особливий інтерес для розробки протиракових засобів. Наприклад, у пацієнтів, що страждають від раку товстої кишки, кінази Aurora 1 та 2 надекспресуються на рівні білку та ДНК та гени ампліфікуються.

40 Показано, що перша проникаюча в клітину невелика молекула - інгібітор КБВ, "монастрол", зупиняє клітинний цикл у клітин з монополярними веретенами, але не впливає на полімеризацію мікротрубочок, на яку впливають звичайні хіміотерапевтичні засоби, такі як таксани та алкалоїди барвінку (Mayer, T.U., et al., Science 286:971-974, 1999). При дослідженнях, основаних на фенотипі, встановлено, що монастрол є інгібітором, та припущено, що ця сполука може послужити основою для розробки протиракових лікарських засобів. Встановлено, що інгібування не є конкурентним стосовно аденозинтрифосфату та швидко оборотне (DeBonis, S., et al., Biochemistry, 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., et al., J. Cell Biol., 150:975-988, 2000).

50 Внаслідок важливості поліпшених хіміотерапевтичних засобів необхідні інгібітори КБВ, які in vivo є ефективними інгібіторами КБВ та білків, родинних КБВ.

Короткий опис суті винаходу

55 Даний винахід відноситься до заміщених імідазолів формули (I), до їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або проліків, до їх одержання, до фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, та до їх застосування для лікування опосередкованих КБВ захворювань:



у якій:

$R^1$  вибирають з групи, що включає алкіл та заміщений алкіл;

$R^2$  вибирають з групи, що включає водень, алкіл та заміщений алкіл;

І вибирають 3 групи, що включає

a) -O-;

b)  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ ;

c)  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{CH}_2-$  та  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7-$ ;

$R^3$  та  $R^4$  незалежно вибирають з групи, що включає галоген, алкіл та заміщений алкіл;

$R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що включає ціаногрупу, алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, галоген та гідроксигрупу;

R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає водень, алкіл та –SO<sub>2</sub>алкіл;

т дорівнює 0, 1, 2 або 3:

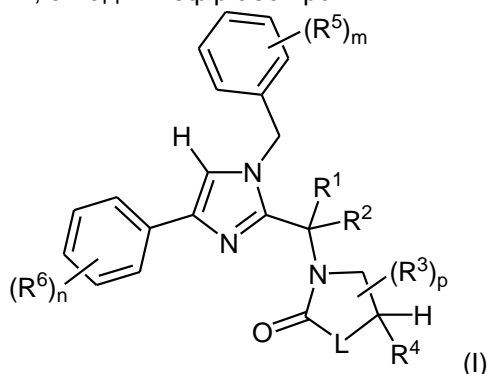
$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

р дорівнює 0 або 1.

### Детальний опис винаходу

А. Сполуки, запропоновані в даному винаході

Сполуки, запропоновані в даному винаході, включають такі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки:



у якій:

$R^1$  вибирають з групи, що включає алкіл та заміщений алкіл;

 $R^2$  вибирають з групи, що включає водень, алкіл та заміщений алкіл;

L вибирають з групи, що включає

a) -O-;

b)  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ ;

c)  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{CH}_2-$  та  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7-$ ;

$R^3$  та  $R^4$  незалежно вибирають з групи, що включає галоген, алкіл та заміщений алкіл;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибирають з групи, що включає ціаногрупу, алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, галоген та гідроксигрупу;

R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає водень, алкіл та –SO<sub>2</sub>алкіл;

т дорівнює 0, 1, 2 або 3:

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

р дорівнює 0 або 1.

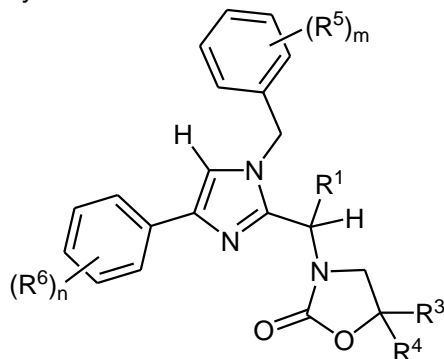
В одному варіанті здійснення  $R^1$  та  $R^2$  являють собою алкіл. В одному варіанті здійснення  $R^1$  та  $R^2$  являють собою метил.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  являє собою алкіл та  $R^2$  являє собою водень. В деяких варіантах здійснення  $R^1$  вибирають з групи, що включає ізопропіл, трет-бутил та пропіл.

В одному варіанті здійснення  $p$  дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення  $p$  дорівнює 1. В деяких варіантах здійснення  $R^3$  являє собою алкіл, такий як метил. В інших варіантах здійснення  $R^3$  являє собою галоген.

Якщо  $p$  дорівнює 1, тоді  $R^3$  може бути приєднаний до будь-якого атому вуглецю кільця, здатного до заміщення, включаючи здатні до заміщення атоми вуглецю групи L. В одному варіанті здійснення  $R^3$  може бути приєднаний до атому вуглецю, до якого приєднаний  $R^4$ , наприклад, як в наступній формулі:



у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$  та  $m$  є такими, як визначено для формули (I).

Замісники  $R^3$  та  $R^4$  не включають групи, які циклізуються з утворенням спіранового кільця. Такі кільця не включені у визначення алкілу та заміщеного алкілу.

В одному варіанті здійснення  $R^4$  являє собою заміщений алкіл. В деяких варіантах здійснення  $R^4$  являє собою алкіл, що містить від 1 до 5 замісників, що вибирають з групи, яка включає аміногрупу, заміщену аміногрупу, галоген, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу та гідроксигрупу.

В одному варіанті здійснення  $R^4$  вибирають з групи, що включає галоген,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  та  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В одному варіанті здійснення та незалежно від  $R^4$ ,  $R^3$  вибирають з групи, що включає галоген,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  та  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

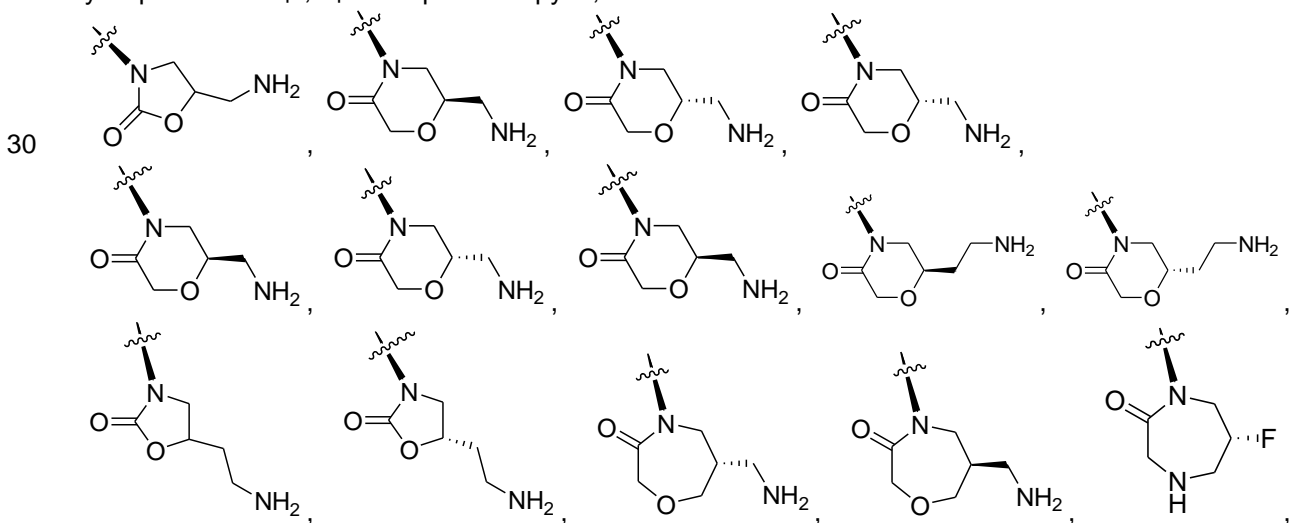
В одному варіанті здійснення  $m$  дорівнює 0.

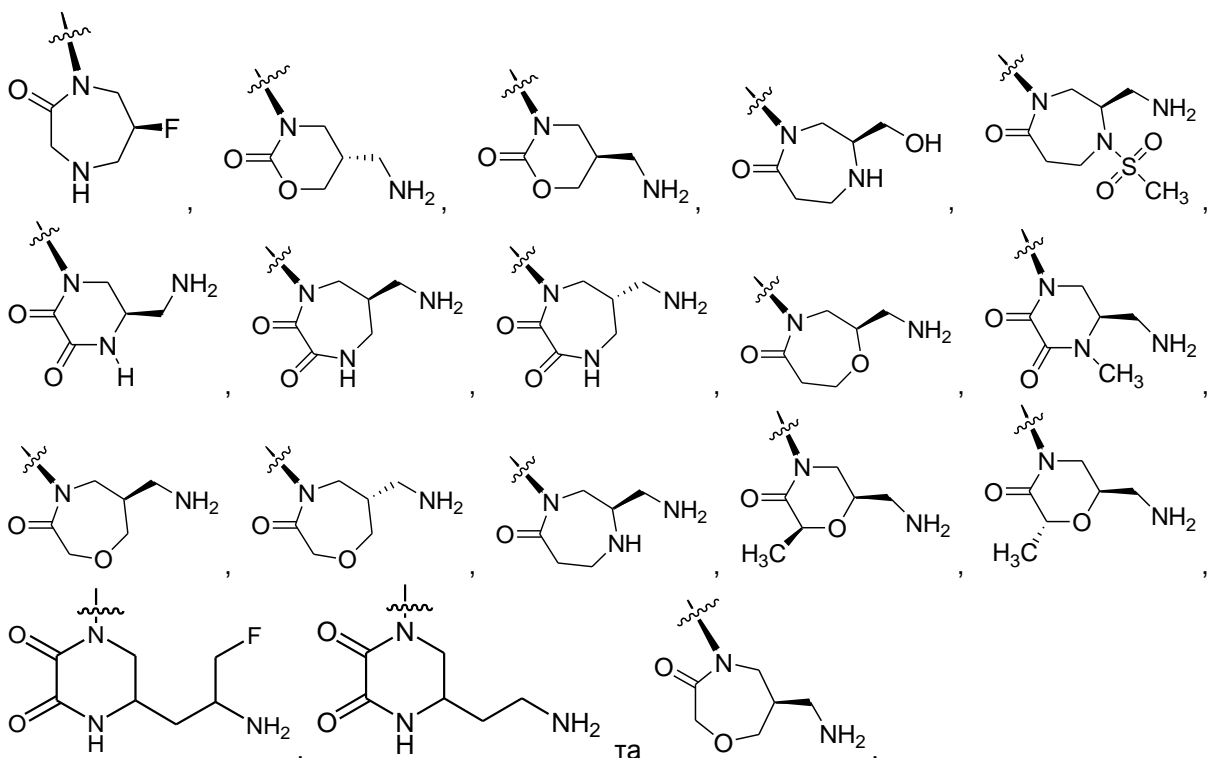
В одному варіанті здійснення  $R^6$  являє собою галоген.

В одному варіанті здійснення  $R^6$  та фенільне кільце, до якого він приєднаний, вибирають з групи, що включає феніл, 3-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 4-ціанофеніл, 2,5-дифторфеніл, 3-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл та 3-трифторметилфеніл.

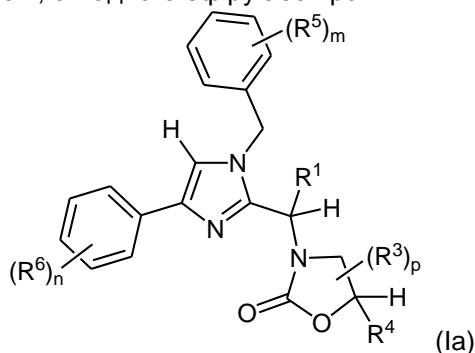
Місткова група L є двовалентною містковою групою та в даному винаході знаходиться в орієнтації  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{CHR}^4-$ .

В одному варіанті здійснення L та атоми, з якими вона з'єднана, разом з  $(R^3)_p$  та  $R^4$  утворюють кільце, що вибирають з групи, яка включає:



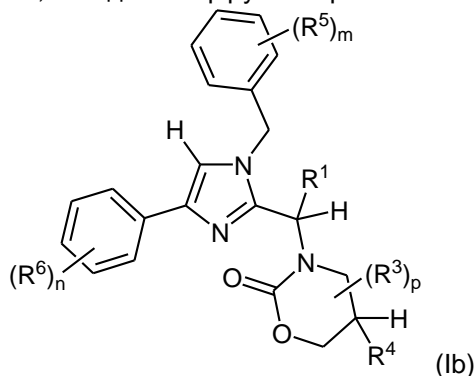


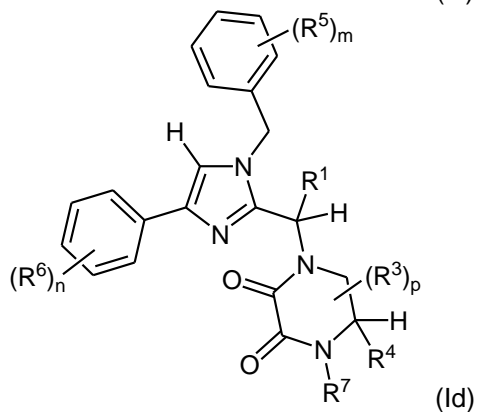
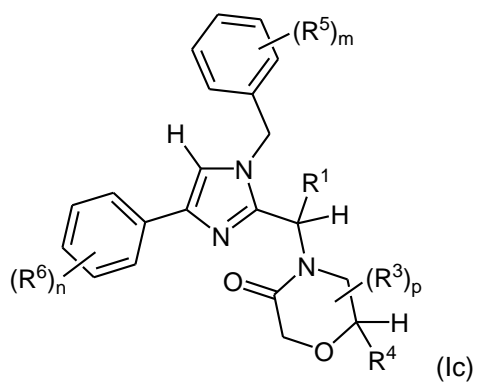
5 Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, що описується формулою (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків:



у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$ ,  $m$  та  $p$  є такими, як визначено для формули (I).

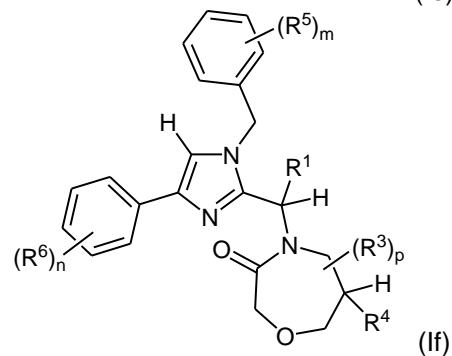
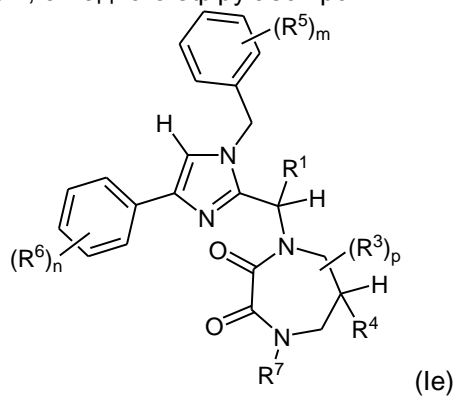
10 Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, що описується формулою (Ib)-(Id), або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків:

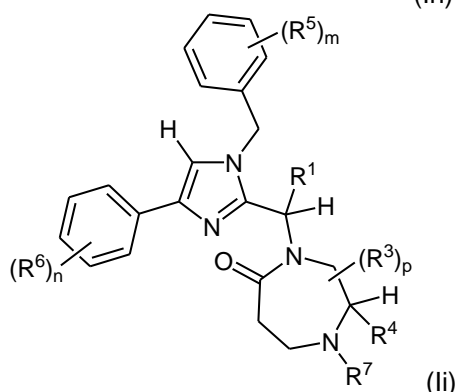
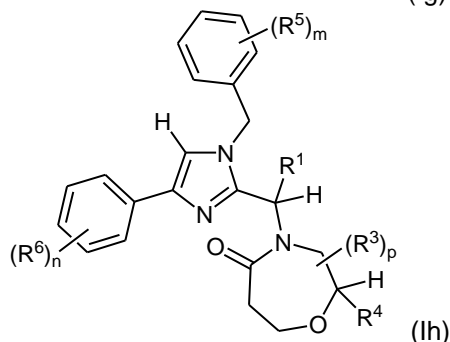
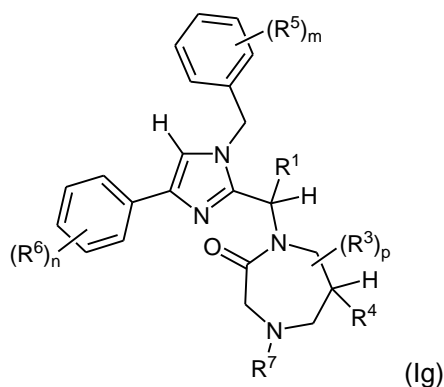




у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$ ,  $m$  та  $p$  є такими, як визначено для формули (I).

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, що описується формулою (Ie)-(Ii), або її  
 5 фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків:





у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$ ,  $m$  та  $p$  є такими, як визначено для формули (I).

В одному варіанті здійснення сполук формули (Ia)-(Ii),  $R^1$  являє собою алкіл. В другому варіанті здійснення  $R^1$  вибирають з групи, що включає ізопропіл, трет-бутил та пропіл.

В одному варіанті здійснення  $R^4$  являє собою заміщений алкіл. В деяких варіантах здійснення  $R^4$  являє собою алкіл, що містить від 1 до 5 замісників, що вибирають з групи, яка включає аміногрупу, заміщену аміногрупу, галоген, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу та гідроксигрупу.

В одному варіанті здійснення  $R^4$  вибирають з групи, що включає галоген,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  та  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В одному варіанті здійснення та незалежно від  $R^4$ ,  $R^3$  вибирають з групи, що включає галоген,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  та  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

В деяких варіантах здійснення  $m$  дорівнює 1. В одному варіанті здійснення  $R^5$  являє собою галоген.

В одному варіанті здійснення  $m$  дорівнює 0.

В деяких варіантах здійснення  $n$  дорівнює 1 або 2. В одному варіанті здійснення  $R^6$  являє собою галоген.

В одному варіанті здійснення  $R^6$  та фенільне кільце, до якого він приєднаний, вибирають з групи, що включає феніл, 3-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 4-ціанофеніл, 2,5-дифторфеніл, 3-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл та 3-трифторметилфеніл.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, приведеної в таблиці 1, або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків. Один варіант здійснення відноситься до стереоізомеру будь-якої сполуки, приведеної в таблиці 1. В одному варіанті



здійснення стереоізомером є енантіомер. В іншому варіанті здійснення стереоізомером є діастереоізомер.

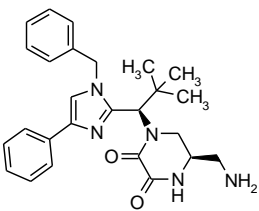
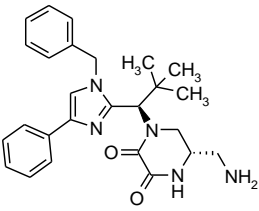
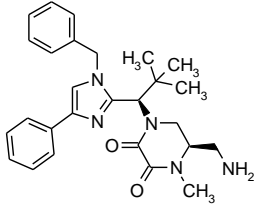
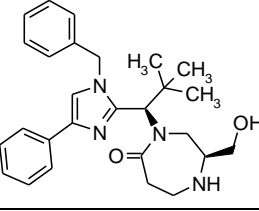
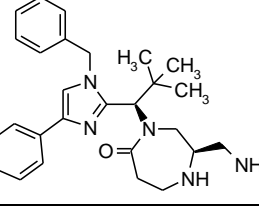
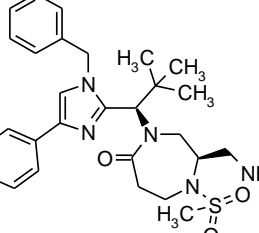
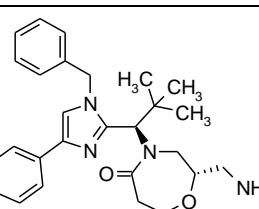
Таблиця 1

Сполука	Структура	Назва
1		(5R)-5-(2-аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он
2		(5S)-5-(2-аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он
3		5-(амінометил)-3-[(1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он
4		(5S)-5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он
5		(5R)-5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он
6		(6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он
7		(6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он

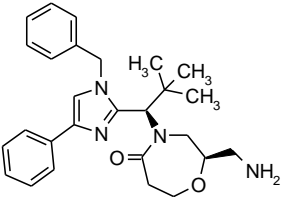
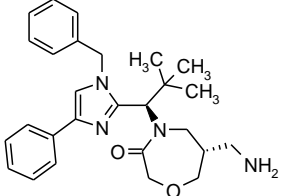
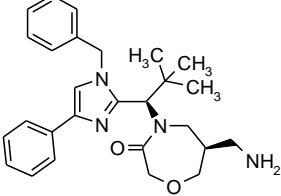
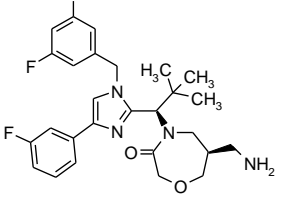
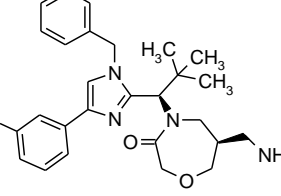
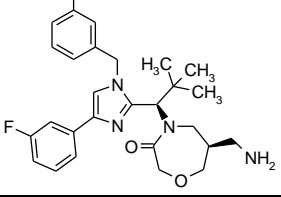
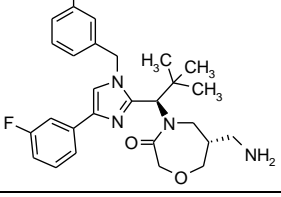
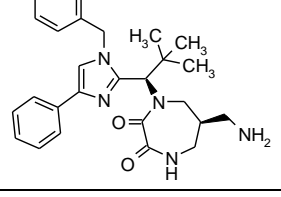
Таблиця 1

Сполука	Структура	Назва
8		(6R)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл}-морфолін-3-он
9		(6S)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл}-морфолін-3-он
10		(6R)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он
11		(6S)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он
12		(6S)-6-(2-аміноетил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл}-морфолін-3-он
13		(6R)-6-(2-аміноетил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл}-морфолін-3-он
14		(2S, 6R)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл}-2-метилморфолін-3-он
15		(2R, 6R)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл}-2-метилморфолін-3-он

Таблиця 1

Сполука	Структура	Назва
16		(5R)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон
17		(5S)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон
18		(5R)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-4-метилпіперазин-2,3-діон
19		(2S)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-2-(гідроксиметил)-1,4-діазепан-5-он
20		(2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-5-он
21		(2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-5-он
22		(2S)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он

Таблиця 1

Сполука	Структура	Назва
23		(2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он
24		(6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
25		(6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
26		(6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3,5-дифторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
27		(6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
28		(6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
29		(6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он
30		(6S)-6-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-2,3-діон

Таблиця 1

Сполука	Структура	Назва
31		(6R)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-6-фтор-1,4-діазепан-2-он
32		(6S)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-6-фтор-1,4-діазепан-2-он
33		(R)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)-оксазолідин-2-он
34		(S)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)-оксазолідин-2-он

Способи та композиції, запропоновані в даному винаході

Даний винахід також відноситься до композиції, що включає сполуку формули (I) або (Ia)-(Ii) (включаючи їх суміші та/або солі) та фармацевтично прийнятний інертний наповнювач або носій.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способів лікування ссавця, що страждає від розладу, що опосередковується, щонайменше частково, за допомогою КБВ. Таким чином, даний винахід відноситься до способів лікування ссавця, що потребує такого лікування, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii) (включаючи їх суміші) окремо або у комбінації з іншими протираковими засобами.

В. Визначення та загальний огляд

Як відмічено вище, даний винахід частково відноситься до нових заміщених піразолів та триазолів.

Слід розуміти, що термінологія, що використовується в даному винаході призначена тільки для опису конкретних варіантів здійснення та не призначена для обмеження обсягу даного винаходу. Слід відмітити, що при використанні в даному винаході та формулі винаходу терміни в однині включають і терміни у множині, якщо з контексту явно не слідує інше. В даному описі та приведеній нижче формулі винаходу використовується цілий ряд термінів, які мають зазначені нижче значення:

При використанні в даному винаході "алкіл" означає одновалентні насичені аліфатичні гідрокарбильні групи, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю та більш переважно - від 1 до 3 атомів вуглецю. Прикладами цього терміну є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил тощо.

"Заміщений алкіл" означає алкільну групу, що містить від 1 до 3 та переважно - від 1 до 2 замісників, що вибирають з групи, яка включає алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, ацил, ациламіногрупу, ацилоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену арилоксигрупу, ціаногрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, складноефірну групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, спіроциклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл,  $-SO_2$ -алкіл та  $-SO_2$ -заміщений алкіл.

"Алкілен" означає двовалентні насичені аліфатичні гідрокарбильні групи, що переважно містять від 1 до 5 та більш переважно - від 1 до 3 атомів вуглецю, які мають розгалужений або лінійний ланцюг. Прикладами цього терміну є такі групи, як метилен ( $-CH_2-$ ), етилен ( $-CH_2CH_2-$ ), н-пропілен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), ізопропілен ( $CH_2CH(CH_3)-$ ) або ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ) тощо.

"Алкоксигрупа" означає групу "алкіл-О-" та включає, наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, н-пентоксигрупу тощо.

"Заміщена алкоксигрупа" означає групу "заміщений алкіл-О-".

"Ацил" означає групи  $H-C(O)-$ , алкіл- $C(O)-$ , заміщений алкіл- $C(O)-$ , алкеніл- $C(O)-$ , заміщений алкеніл- $C(O)-$ , алкініл- $C(O)-$ , заміщений алкініл- $C(O)-$ , циклоалкіл- $C(O)-$ , заміщений циклоалкіл- $C(O)-$ , арил- $C(O)-$ , заміщений арил- $C(O)-$ , гетероарил- $C(O)-$ , заміщений гетероарил- $C(O)-$ , гетероцикліл- $C(O)-$  та заміщений гетероцикліл- $C(O)-$ , де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл є такими, як визначено в даному винаході.

"Аміноацил" означає групу  $-C(O)NRR$ , у якій кожен R незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл та у якій кожен R з'єднаний з атомом азоту та утворює гетероциклічне або заміщене гетероциклічне кільце, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл є такими, як визначено в даному винаході.

"Ацилоксигрупа" означає групи алкіл- $C(O)O-$ , заміщений алкіл- $C(O)O-$ , алкеніл- $C(O)O-$ , заміщений алкеніл- $C(O)O-$ , алкініл- $C(O)O-$ , заміщений алкініл- $C(O)O-$ , арил- $C(O)O-$ , заміщений арил- $C(O)O-$ , циклоалкіл- $C(O)O-$ , заміщений циклоалкіл- $C(O)O-$ , гетероарил- $C(O)O-$ , заміщений гетероарил- $C(O)O-$ , гетероцикліл- $C(O)O-$ , та заміщений гетероцикліл- $C(O)O-$ , де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл є такими, як визначено в даному винаході.

"Оксиацил" або "складноефірна група" означає групи  $-C(O)O$ -алкіл,  $C(O)O$ -заміщений алкіл,  $-C(O)O$ -алкеніл,  $-C(O)O$ -заміщений алкеніл,  $C(O)O$ -алкініл,  $-C(O)O$ -заміщений алкініл,  $-C(O)O$ -арил,  $-C(O)O$ -заміщений арил,  $-C(O)O$ -циклоалкіл,  $-C(O)O$ -заміщений циклоалкіл,  $C(O)O$ -гетероарил,  $-C(O)O$ -заміщений гетероарил,  $-C(O)O$ -гетероцикліл, та  $C(O)O$ -заміщений гетероцикліл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл є такими, як визначено в даному винаході.

"Алкеніл" означає алкенільні групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю та переважно - від 2 до 4 атомів вуглецю та що містять не менше 1 та переважно - від 1 до 2 подвійних зв'язків. Прикладами таких груп є вініл, аліл, бут-3-ен-1-іл тощо.

"Заміщений алкеніл" означає алкенільні групи, що містять від 1 до 3 замісників та переважно - від 1 до 2 замісників, що вибирають з групи, яка включає алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, ацил, ациламіногрупу, ацилоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену арилоксигрупу, ціаногрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, складноефірну групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл, за умови, що жодна гідроксигрупа не приєднана до вінільного (ненасиченого) атому вуглецю.

"Алкініл" означає алкінільні групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю та переважно - від 2 до 3 атомів вуглецю та що містять не менше 1 та переважно - від 1 до 2 потрійних зв'язків.

"Заміщений алкініл" означає алкінільні групи, що містять від 1 до 3 замісників та переважно - від 1 до 2 замісників, що вибирають з групи, яка включає алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, ацил, ациламіногрупу, ацилоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену арилоксигрупу, ціаногрупу, галоген, гідроксигрупу,

нітрогрупу, карбоксигрупу, складноефірну групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл за умови, що жодна гідроксигрупа не приєднана до ацетиленового атому вуглецю.

"Аміногрупа" означає групу  $-NH_2$ .

5 "Ціаногрупа" означає групу  $-CN$ .

"Заміщена аміногрупа" означає групу  $-NR'R''$ , де  $R'$  та  $R''$  незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл,  $-SO_2$ -алкіл,  $SO_2$ -заміщений алкіл, та де  $R'$  та  $R''$  з'єднані з атомом азоту та утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу за умови, що  $R'$  та  $R''$  обидва не являють собою водень. Якщо  $R'$  являє собою водень та  $R''$  являє собою алкіл, тоді заміщену аміногрупу в даному винаході іноді називають алкіламіногрупою. Якщо  $R'$  та  $R''$  являють собою алкіл, тоді заміщену аміногрупу в даному винаході іноді називають діалкіламіногрупою. Монозаміщена аміногрупа означає, що  $R'$  або  $R''$ , але не обидва, являє собою водень. Дизаміщена аміногрупа означає, що ні  $R'$ , ні  $R''$  не являють собою водень.

"Ациламіногрупа" означає групи  $-NRC(O)$ алкіл,  $-NRC(O)$ заміщений алкіл,  $-NRC(O)$ циклоалкіл,  $-NRC(O)$ заміщений циклоалкіл,  $-NRC(O)$ алкеніл,  $-NRC(O)$ заміщений алкеніл,  $-NRC(O)$ алкініл,  $-NRC(O)$ заміщений алкініл,  $NRC(O)$ арил,  $-NRC(O)$ заміщений арил,  $-NRC(O)$ гетероарил,  $NRC(O)$ заміщений гетероарил,  $-NRC(O)$ гетероцикліл, та  $-NRC(O)$ заміщений гетероцикліл, де  $R$  являє собою водень або алкіл та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл є такими, як визначено в даному винаході.

"Нітрогрупа" означає групу  $-NO_2$ .

25 "Арил" або "Ar" означає одновалентну ароматичну карбоциклічну групу, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, що включає одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, нафтил або антріл), у якій конденсовані кільця можуть бути або не бути ароматичними (наприклад, 2-бензоксазолінон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-іл тощо) за умови, що приєднання відбувається по ароматичному атому вуглецю. Кращі арили включають феніл та нафтил.

"Заміщений арил" означає арильні групи, що містять від 1 до 3 замісників та переважно - від 1 до 2 замісників, що вибирають з групи, яка включає гідроксигрупу, ацил, ациламіногрупу, ацилоксигрупу, алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, аміногрупу, заміщену аміногрупу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену арилоксигрупу, карбоксигрупу, складноефірну групу, ціаногрупу, тіогрупу, алкілтіогрупу, заміщену алкілтіогрупу, арилтіогрупу, заміщену арилтіогрупу, гетероарилтіогрупу, заміщену гетероарилтіогрупу, циклоалкілтіогрупу, заміщену циклоалкілтіогрупу, гетероциклілтіогрупу, заміщену гетероциклілтіогрупу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, галоген, нітрогрупу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарилоксигрупу, заміщену гетероарилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу, заміщену гетероциклілоксигрупу, аміносальфоніл ( $NH_2-SO_2-$ ) та заміщений аміносальфоніл.

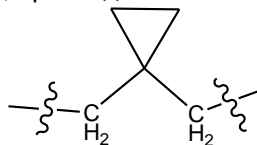
"Арилоксигрупа" означає групу арил-O- та включає, наприклад, феноксигрупу, нафтоксигрупу тощо.

"Заміщена арилоксигрупа" означає групу заміщений арил-O-.

45 "Карбоксигрупа" означає  $-COOH$  або її солі.

"Циклоалкіл" означає циклічні алкільні групи, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, що містять одне або декілька циклічних кілець, включаючи, наприклад, адамантил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклооктил тощо.

"Спіроциклоалкіл" означає циклічні групи, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, що містять циклоалкільне кільце зі спірановою групою (спіранова група утворюється одним атомом, який є єдиним загальним елементом кілець), прикладом яких є наступна структура:



"Заміщений циклоалкіл" означає циклоалкільну групу, що містить від 1 до 5 замісників, що вибирають з групи, яка включає алкіл, заміщений алкіл, оксогрупу ( $=O$ ), тіооксогрупу ( $=S$ ), алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, ацил, ациламіногрупу, ацилоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену

арилоксигрупу, ціаногрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, складноефірну групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл,  $-SO_2$ -алкіл та  $-SO_2$ -циклоалкіл.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод та переважно означає фтор або хлор.

5 "Гідроксигрупа" означає групу  $-OH$ .

"Гетероарил" означає ароматичну групу, що містить в кільці від 1 до 10 атомів вуглецю та від 1 до 4 гетероатомів, що вибирають з групи, яка включає кисень, азот та сірку. Такі гетероарильні групи можуть містити одне кільце (наприклад, піридиніл або фурил) або декілька конденсованих кілець (наприклад, індолізиніл або бензотієніл), де конденсовані кільця можуть бути або не бути ароматичними та/або містити гетероатом за умови, що приєднання відбувається по атому ароматичної гетероарильної групи. В одному варіанті здійснення кільцевий(і) атом(и) азоту та/або сірки гетероарильної групи необов'язково окиснені з утворенням N-оксидного ( $N \rightarrow O$ ), сульфінільного або сульфонільного фрагментів. Кращі гетероарили включають піридиніл, піроліл, індоліл, тіофеніл та фураніл.

15 "Заміщений гетероарил" означає гетероарильні групи, що містять від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників, зазначеної для заміщеного арилу.

"Азотвмісний гетероарил" та "азотвмісний заміщений гетероарил" означає гетероарильні групи та заміщені гетероарильні групи, що містять щонайменше один кільцевий атом азоту та що необов'язково містять інші кільцеві гетероатоми, що не є атомами азоту, такі як сірку, кисень тощо.

20 "Гетероарилоксигрупа" означає групу  $-O$ -гетероарил та "заміщена гетероарилоксигрупа" означає групу  $-O$ -заміщений гетероарил, де гетероарил та заміщений гетероарил є такими, як визначено в даному винаході.

"Гетероцикл" або "гетероциклічний" або "гетероциклоалкіл" або "гетероцикліл" означає насичену або ненасичену (але не ароматичну) групу, що містить одне кільце або декілька конденсованих кілець, включаючи конденсовані, місткові та спіроциклічні системи, що містять в кільці від 1 до 10 атомів вуглецю та від 1 до 4 гетероатомів, що вибирають з групи, яка включає кисень, азот та сірку, де в конденсованих кільцевих системах одне або більша кількість кілець можуть являти собою циклоалкіл, арил або гетероарил, за умови, що приєднання відбувається по гетероциклічному кільцю. В одному варіанті здійснення атом(и) азоту та/або сірки гетероциклічної групи необов'язково окиснені з утворенням N-оксидного, сульфінільного або сульфонільного фрагментів.

30 "Заміщений гетероцикл" або "заміщений гетероциклоалкіл" або "заміщений гетероцикліл" означає гетероциклічні групи, що містять від 1 до 3 таких же замісників, які зазначені для заміщеного циклоалкілу.

35 Приклади гетероциклілів та гетероарилів включають, але не обмежуються тільки ними, азетидин, пірол, імідазол, піразол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індолізін, ізоіндол, індол, дигідроіндол, індазол, пурин, хінолізин, ізохінолін, хінолін, фталазин, нафтилпіридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, фенантролін, ізотіазол, феназин, ізоксазол, феноксазин, фенотіазин, імідазолідин, імідазолін, піперидин, піперазин, індолін, фталімід, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, 4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен, тіазол, тіазолідин, тіофен, бензо[b]тіофен, морфолініл, тіоморфолініл (що також називають тіаморфолінілом), 1,1-діоксотіоморфолініл, піперидиніл, піролідин, тетрагідрофураніл тощо.

45 "Азотвмісний гетероцикліл" та "азотвмісний заміщений гетероцикліл" означає гетероциклічні групи та заміщені гетероциклічні групи, що містять щонайменше один кільцевий атом азоту та що необов'язково містять інші кільцеві гетероатоми, що не є атомами азоту, такі як сірка, кисень тощо.

"Тіогрупа" означає групу  $-SH$ .

50 "Алкілтіогрупа" або "тіоалкоксигрупа" означає групу  $-S$ -алкіл.

"Заміщена алкілтіогрупа" або "заміщена тіоалкоксигрупа" означає групу  $-S$ -заміщений алкіл.

"Арилтіогрупа" означає групу  $-S$ -арил, де арил визначений вище.

"Заміщена арилтіогрупа" означає групу  $-S$ -заміщений арил, де заміщений арил визначений вище.

55 "Гетероарилтіогрупа" означає групу  $-S$ -гетероарил, де гетероарил визначений вище.

"Заміщена гетероарилтіогрупа" означає групу  $-S$ -заміщений гетероарил, де заміщений гетероарил визначений вище.

60 "Гетероциклілтіогрупа" означає групу  $-S$ -гетероцикліл та "заміщена гетероциклілтіогрупа" означає групу  $-S$ -заміщений гетероцикліл, де гетероцикліл та заміщений гетероцикліл визначені вище.



"Гетероциклілоксигрупа" означає групу гетероцикліл-О- та "заміщена гетероциклілоксигрупа" означає групу заміщений гетероцикліл-О-, де гетероцикліл та заміщений гетероцикліл визначені вище.

5 "Циклоалкілтіогрупа" означає групу –S-циклоалкіл та "заміщена циклоалкілтіогрупа" означає групу –S-заміщений циклоалкіл, де циклоалкіл та заміщений циклоалкіл визначені вище.

"Біологічна активність" при використанні в даному винаході означає зменшення концентрації за даними дослідження за допомогою щонайменше однієї з методик, описаних в даному винаході та у відповідності з визначенням щонайменше в одному з приведених прикладів.

10 При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає нетоксичні солі з кислотою або лужноземельним металом сполук формул (I) та (Ia)-(Ii). Ці солі можна одержати *in situ* під час кінцевого виділення та очищення сполук формул (I) та (Ia)-(Ii) або шляхом окремої реакції основної або кислотної групи з придатною органічною або неорганічною кислотою або основою відповідно. Типові солі включають, але не обмежуються тільки ними, наступні: ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, 15 бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, етансульфонат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат та ундеканоат. Крім того, основні азотвмісні групи можна кватернізувати такими реагентами, як алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, -броміди та -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- та діамілсульфати, галогеніди з довгими ланцюгами, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, броміди та -йодиди, арилалкілгалогеніди, такі як бензил- та фенетилброміди та інші. Таким чином отримують розчинні або диспергуємі у воді або маслі продукти.

25 Приклади кислот, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, та такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, бурштинова кислота та лимонна кислота. Солі приєднання з основами можна отримати *in situ* при кінцевому виділенні та очищенні сполук формул (I) та (Ia)-(Ii) або шляхом окремих реакцій кислотних груп карбонових кислот з підходящою основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіону металу, або з амонієм або з первинним, вторинним або третинним органічним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються тільки ними, солі, що містять 35 катіони лужних та лужноземельних металів, такі як солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, алюмінію тощо, а також нетоксичні солі амонію, четвертинного амонію та амінів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, солі амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну тощо. Інші типові органічні аміни, що застосовуються для одержання солей приєднання з основами, включають діетиламін, 40 етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин тощо.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" означає складні ефіри, які гідролізуються *in vivo*, та включають такі, які легко руйнуються в організмі людини з вивільненням вихідної сполуки, її солі або фармацевтично активного метаболіту. Підходящі складноефірні групи включають, наприклад, утворені з фармацевтично 45 прийнятних аліфатичних карбонових кислот, переважно - алканкарбонових, алкенкарбонових, циклоалканкарбонових та алкандикарбонових кислот, в яких кожен алкільний або алкенільний фрагмент переважно містить не більше 6 атомів вуглецю. Типові приклади кращих складних ефірів включають, але не обмежуються тільки ними, форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

50 Термін "фармацевтично прийнятні проліки" при використанні в даному винаході означає такі проліки сполук, запропонованих в даному винаході, які з медичної точки зору застосовні для взаємодії з тканинами людини та нижчих тварин без прояву небажаної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, характеризуються розумним співвідношенням користь/ризик та ефективні для застосування за призначенням, а також, коли це можливо, 55 цвіттеріонні форми сполук, запропонованих в даному винаході. Термін "проліки" означає сполуки, які швидко піддаються перетворенню *in vivo* та утворюють вихідні сполуки або фармацевтично активний метаболіт формули (I) або (Ia)-(Ii), наприклад, шляхом гідролізу в крові. Детальне обговорення приведено в публікаціях Higuchi, T., and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14, та "Bioreversible Carriers in Drug Design," у

Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987, які включені в даний винахід як посилання.

При використанні в даному винаході "протиракові засоби" або "засіб для лікування раку" означають засоби, які викликають апоптоз; полінуклеотиди (наприклад, рибозими); поліпептиди (наприклад, ферменти); лікарські засоби; біологічні міметики; алкалоїди; алкілюючі засоби; протипухлинні антибіотики; антиметаболіти; гормони; сполуки платини; моноклональні антитіла, кон'юговані із протираковими лікарськими засобами, токсинами та/або радіонуклідами; модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферони та інтерлейкіни тощо); засоби для адоптивної імунотерапії; гематопоетичні фактори росту; засоби, які викликають диференціацію пухлинних клітин (наприклад, повністю-транс-ретиноева кислота тощо); реагенти для генної терапії; реагенти для антизначеннєвої терапії та нуклеотиди; протипухлинні вакцини; інгібітори ангіогенезу тощо. Численні інші засоби добре відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Слід розуміти, що для всіх заміщених груп, визначених вище, в обсяг даного винаходу не входять полімери, що отримують шляхом визначення замісників, у які входять власні замісники (наприклад, заміщений арил, що містить як замісник заміщену арильну групу, що сама заміщена заміщеною арильною групою, тощо). У таких випадках максимальна кількість таких замісників дорівнює трьом. Це означає, що кожне з наведених вище визначень має обмеження, наприклад, заміщені арильні групи обмежені системою -заміщений арил-(заміщений арил)-заміщений арил.

Аналогічним чином, слід розуміти, що наведені вище визначення не включають недозволені схеми заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 фторидними групами, або гідроксигрупу, що знаходиться в альфа-положенні по відношенню до подвійного або потрійного зв'язку). Такі недозволені схеми заміщення добре відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть мати стереоізомерію внаслідок наявності в сполуках одного або більшої кількості асиметричних або хіральних центрів. Даний винахід включає різні стереоізомери та їх суміші. Зображення сполук формул (I) та (Ia)-(Ii) включає їх стереоізомери, якщо із стереохімії конкретного стереохімічного центру не впливає інше. Деякі із сполук, запропонованих у даному винаході, містять асиметрично заміщені атоми вуглецю. Такі асиметрично заміщені атоми вуглецю можуть привести до сполук, запропонованих у даному винаході, що включає суміші стереоізомерів по конкретному асиметрично заміщеному атому вуглецю або до одного стереоізомеру. Тому рацемічні суміші, суміші діастереоізомерів, окремі енантіомери, а також окремі діастереоізомери сполук, запропонованих у даному винаході, включені в обсяг даного винаходу. Терміни "S" та "R" конфігурація, при використанні в даному винаході є такими, як визначено в публікації IUPAC 1974 "Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry" Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Шукані енантіомери можна одержати хіральним синтезом з наявних у продажу хіральних речовин за методиками, добре відомими у даній галузі техніки, або їх можна одержати із суміші енантіомерів шляхом виділення шуканого енантіомера за відомими методиками.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть мати геометричну ізомерію. Геометричні ізомери включають цис- та транс-форми сполук, запропонованих в даному винаході, що містять алкенільні або алкеніленільні фрагменти. Даний винахід включає окремі геометричні ізомери та стереоізомери та їх суміші.

#### С. Одержання сполук

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати з легко доступних вихідних речовин за описаними нижче загальними методиками та процедурами. Якщо не зазначене інше, тоді вихідні речовини є у продажу та добре відомі в даній галузі техніки. Підходящі вихідні речовини можна одержати, як це описано в PCT/US2005/022062, опублікованій, як WO2006/002236, та в PCT/US2006/031129, опублікованій, як WO2007/021794, які у всій своїй повноті включені в даний винахід як посилання. Слід розуміти, що, якщо зазначені типові або кращі умови виконання методики (тобто температура, тривалість проведення реакції, молярні співвідношення реагентів, розчинники, тиски), тоді також можна використовувати інші умови, якщо не зазначене інше. Оптимальні умови проведення реакцій можуть мінятися залежно від конкретних реагентів, що використовуються, та розчинників та такі умови може визначити фахівець у даній галузі техніки за допомогою стандартних методик оптимізації.

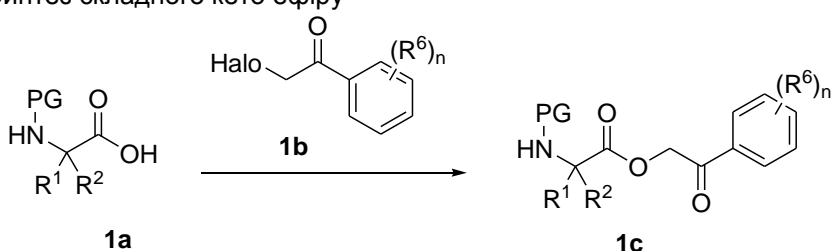
Крім того, як повинно бути очевидно фахівцям у даній галузі техніки, для того, щоб деякі функціональні групи не вступали в небажані реакції, може знадобитися використання звичайних захисних груп. Захисні групи, що підходять для різних функціональних груп, а також умови, що підходять для введення та відщеплення захисних груп для конкретних функціональних груп, добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, численні захисні групи описані в публікації T. W.

Greene та G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, та в цитованій у ній літературі.

Крім того, сполуки, що відповідають кращим варіантам здійснення, можуть містити один або більшу кількість хіральних центрів. Тому за необхідності такі сполуки можна одержати або виділити у вигляді чистих стереоізомерів, тобто у вигляді окремих енантіомерів, або діастереоізомерів, або у вигляді сумішей, збагачених стереоізомером. Всі такі стереоізомери (і збагачені суміші) включені в обсяг даного винаходу, якщо не зазначене інше. Чисті стереоізомери (або збагачені суміші) можна одержати з використанням, наприклад, оптично активних вихідних речовин або стереоселективних реагентів, добре відомих у даній галузі техніки. Альтернативно, рацемічні суміші таких сполук можна розділити за допомогою, наприклад, хіральної колонкової хроматографії, хіральних розділюючих реагентів тощо.

Проміжні продукти можна використовувати безпосередньо на наступній стадії після вилучення з реакційної суміші, або необов'язково проміжні продукти можна перекристалізувати або очистити за звичайними методиками перед використанням на наступній стадії. Всі R групи є такими, як визначено для формули (I).

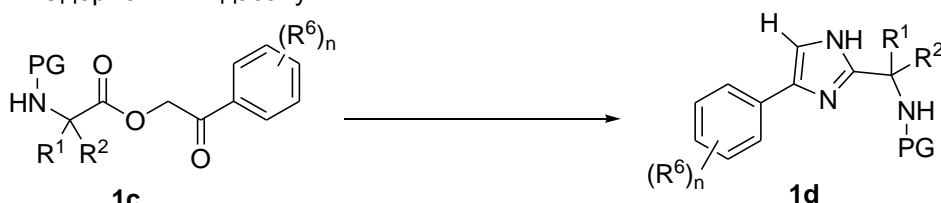
Стадія А: Синтез складного кето ефіру



Зокрема, на стадії А відповідним чином захищену амінокислоту 1a розчиняють у підходящій кількості інертного розчинника, такого як метанол, етанол або ацетон. Підходящі захисні групи (PG) включають добре відому захисну групу Boc. Слід зазначити, що амінокислота 1a звичайно є у продажу, як і  $\alpha, \alpha$ -дизаміщені амінокислоти (PG-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)-COOH). До 1a додають стехіометричну кількість одновалентного катіона, наприклад, за допомогою карбонату цезію (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) або карбонату калію (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), та одержують карбоксилат (не показаний). Після того, як реакція в основному завершиться, для чого звичайно необхідно від приблизно 15 хвил. до приблизно 2 год., надлишок розчинника видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Потім сіль цезію, що залишилася, повторно розчиняють у підходящому розчиннику, такому як ДМФА, та потім обробляють за допомогою 1-4 екв. відповідного  $\alpha$ -галогенкетону 1b (1 екв.), наприклад, 2-бромацетофенону, та перемішують при КТ, поки реакція в основному не завершиться. Альтернативно, сполуки 1a та 1b можна змішати з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоні, що містить KI, та одержати сполуку 1c.

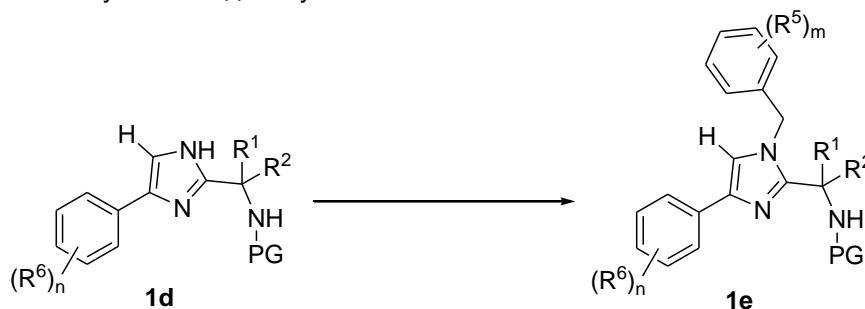
Потім продукт 1c вилучають за звичайними методиками, такими як екстракція, фільтрування, випарювання тощо, або, альтернативно, використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення та/або виділення.

Стадія В: Одержання імідазолу



При перемішуванні до розчину кетоефіру 1c, отриманого на стадії А, у підходящій кількості інертного розчинника, такого як толуол та ксилоли, додають надлишок ацетату амонію, звичайно від приблизно 2 до приблизно 20 екв. та переважно - приблизно 5 екв. В одному варіанті здійснення приєднують уловлювач Діна-Штарка та реакційну суміш нагрівають при температурі від приблизно 120 до приблизно 160 °C, поки реакція в основному не завершиться. В іншому варіанті здійснення толуол використовують без уловлювача Діна-Штарка. Після того, як реакція в основному завершиться, суміші дають охолодитися до кімнатної температури. Потім продукт, імідазол 1d, вилучають за звичайними методиками, такими як екстракція, фільтрування, випарювання тощо. Звичайно він є досить чистим для безпосереднього використання на наступній стадії.

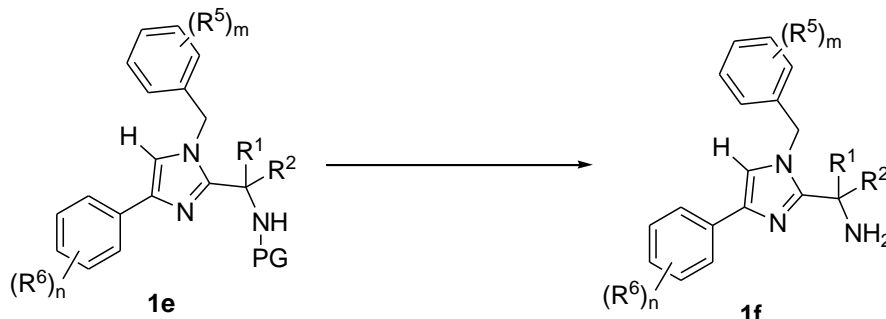
## Стадія С: N-Алкілювання імідазолу



Потім імідазол 1d вводять у реакцію з підходящим арил- або гетероарилзаміщеним алкілгалогенідом, таким як бензилбромід. Звичайно це можна зробити шляхом перемішування імідазолу 1d з надлишком карбонату калію та ДМФА із наступним додаванням щонайменше еквімолярної кількості арил- або гетероарилзаміщеного алкілгалогеніду. Після того, як реакція в основному завершиться, N-алкілімідазол 1e вилучають за звичайними методиками, такими як екстракція, фільтрування, випарювання, перекристалізація тощо.

У будь-якому випадку імідазол 1e використовують на стадії D, описаній нижче.

Стадія D: Видалення захисної групи з утворенням вільного аміну

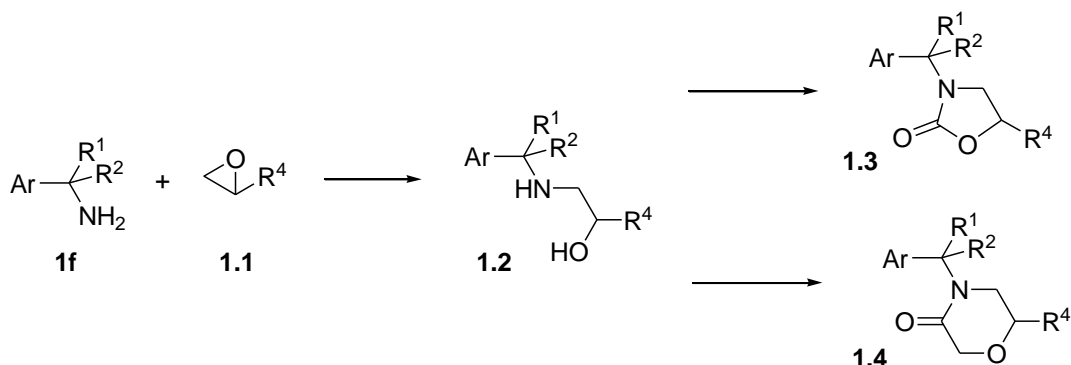


Потім захисну групу PG видаляють за звичайними методиками та одержують амін 1f, що потім необов'язково очищають за звичайними методиками, такими як екстракція, фільтрування, випарювання тощо. Амін 1f використовують безпосередньо на наступній стадії.

Стадія E: Одержання аміновмісного гетероциклу

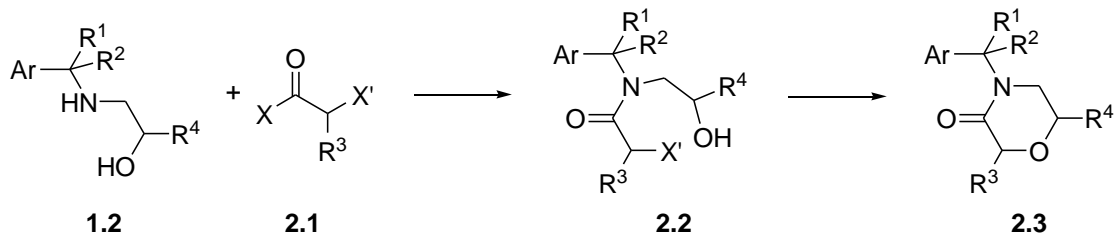
Амін 1f перетворюють у сполуку формули (I) за різними методиками утворення циклу. Деякі із цих методик проілюстровані на схемах 1-9 та у прикладах 1-26. На схемах імідазолільний фрагмент аміну 1f позначений, як "Ar". Для одержання сполук, запропонованих у даному винаході, також можна використовувати модифікації або зміни цих методик. Такі модифікації очевидні для фахівця в даній галузі техніки.

Схема 1



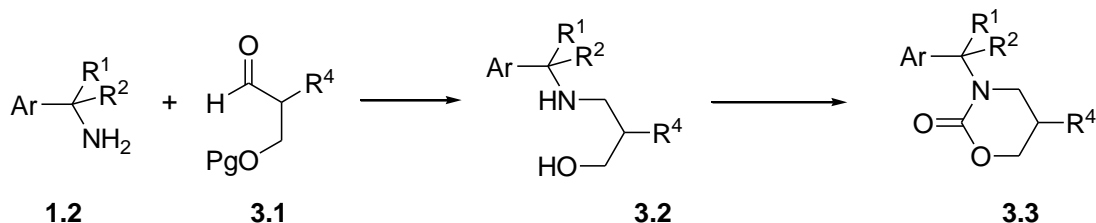
На схемі 1 описаний синтез сполук формули (I) та на ній для ілюстративних цілей L являє собою -O- або -CH<sub>2</sub>O- та r дорівнює 0. Амін 1f вводять у реакцію з епоксидом 1.1, у якому R<sup>4</sup> є таким, як визначено вище для формули (I), у присутності кислоти Льюїса, такої як Yb(OTf)<sub>3</sub>, та одержують аміноспирт 1.2. Обробка 1.2 фосгеном або еквівалентом фосгену за умов циклізації дає 5-членний карбамат 1.3. Приклад цього перетворення наведений у прикладі 3. Альтернативно, реакція 1.2 із хлорацетилхлоридом у присутності органічної основи, такої як триетиламін, забезпечує одержання 6-членного лактаму 1.4.

Схема 2



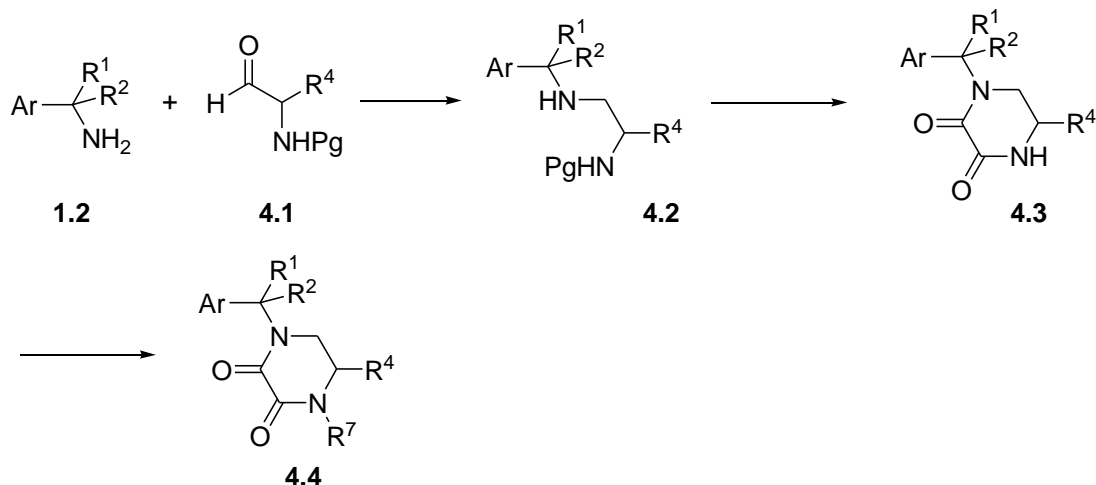
На схемі 2 описаний синтез сполук формули (I) та на ній для ілюстративних цілей L являє собою -CH<sub>2</sub>O- та р дорівнює 1. Аміноспирт 1.2 вводять у реакцію за умов ацилювання із сполукою 2.1, у якій X та X" являють собою відхідні групи, такі як хлор, та R<sup>3</sup> є таким, як визначено вище, та одержують амід 2.2. Вплив на 2.2 лужного реагенту, такого як CsCO<sub>3</sub>, та необов'язково в присутності каталітичної кількості ТБАЙ (трет-бутиламоніййодид) у ДМФА забезпечує одержання лактаму 2.3.

Схема 3



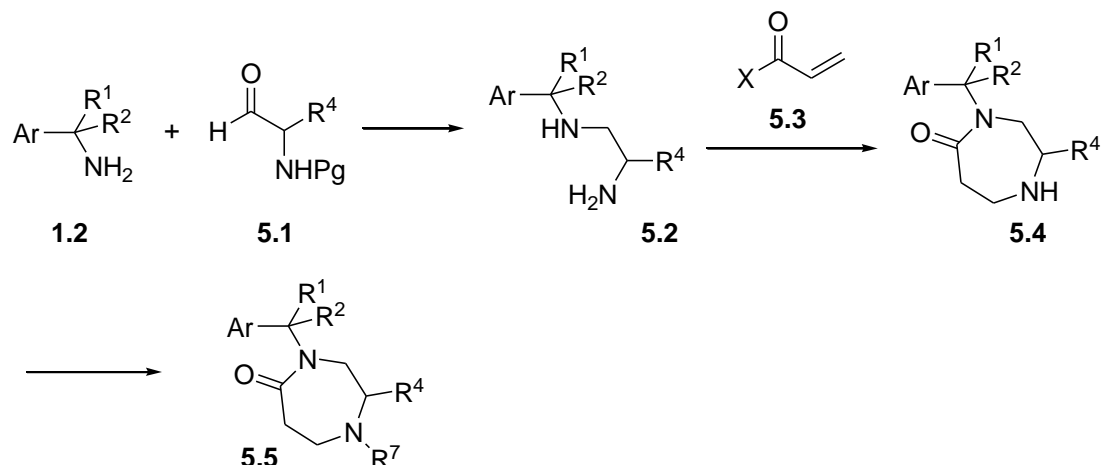
На схемі 3 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою -OCH<sub>2</sub>-. Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 3.1, у якому Pg являє собою захисну групу кисню та R<sup>4</sup> є таким, як визначено вище для формули (I), та одержують відповідний амін. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 3.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як триацетоксиборогідрид натрію. Видалення захисної групи кисню з отриманого аміну забезпечує одержання аміноспирту 3.2. Реакція 3.2 з фосгеном або еквівалентом фосгену за умов циклізації забезпечує одержання 6-членного карбамату 3.3.

Схема 4



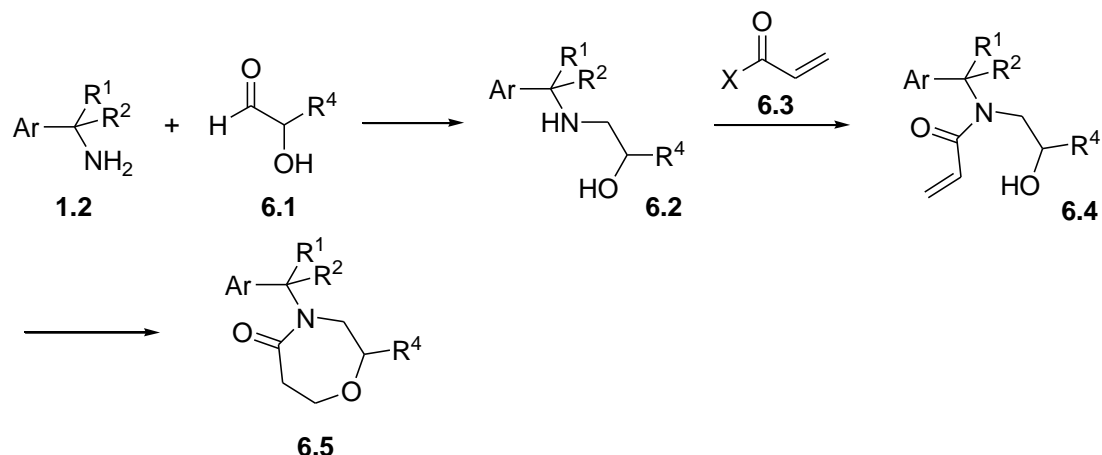
На схемі 4 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою -C(O)NR<sup>7</sup>-. Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 4.1, у якому Pg являє собою захисну групу азоту, таку як Boc, та R<sup>4</sup> є таким, як визначено вище для формули (I) та одержують відповідний амін 4.2. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 4.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як триацетоксиборогідрид натрію. Амін 4.2 вводять у реакцію з оксалілхлоридом Cl(O)C(O)Cl у присутності триетиламіну та одержують відповідний амід. Виділення проміжного амиду та видалення захисної групи з наступним нагріванням забезпечує одержання циклізованої дикетосполуки 4.3, у яку потім можна ввести функціональні групи та за відомими методиками одержати сполуку 4.4. Такі методики включають алкілювання аміну алкілгалогенідом або реакцію з алкілсульфонілгалогенідом з одержанням відповідного сульфонаміду.

Схема 5



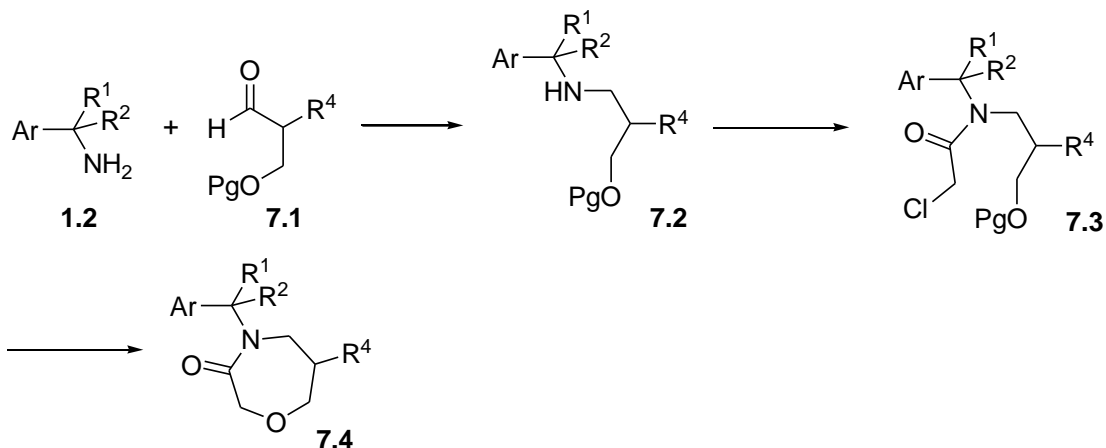
На схемі 5 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7-$ . Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 5.1, у якому Pg являє собою захисну групу азоту, таку як Boc, та  $\text{R}^4$  є таким, як визначено вище для формули (I), та одержують відповідний амін. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 5.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як триацетоксиборогідрид натрію. Видалення захисної групи забезпечує одержання сполуки 5.2, що потім вводять у реакцію зі сполукою 5.3, у якій X являє собою відхідну групу, таку як хлор. Потім отриманий проміжний амід обробляють кислотою, такою як трифтороцтова кислота, та одержують адукт Міхаеля 5.4. Введення функціональних груп в 5.4 за відомими методиками забезпечує одержання сполуки 5.5. такі методики включають алкілювання аміну алкілгалогенідом або реакцію з алкілсульфонілгалогенідом з одержанням відповідного сульфонаміду.

Схема 6



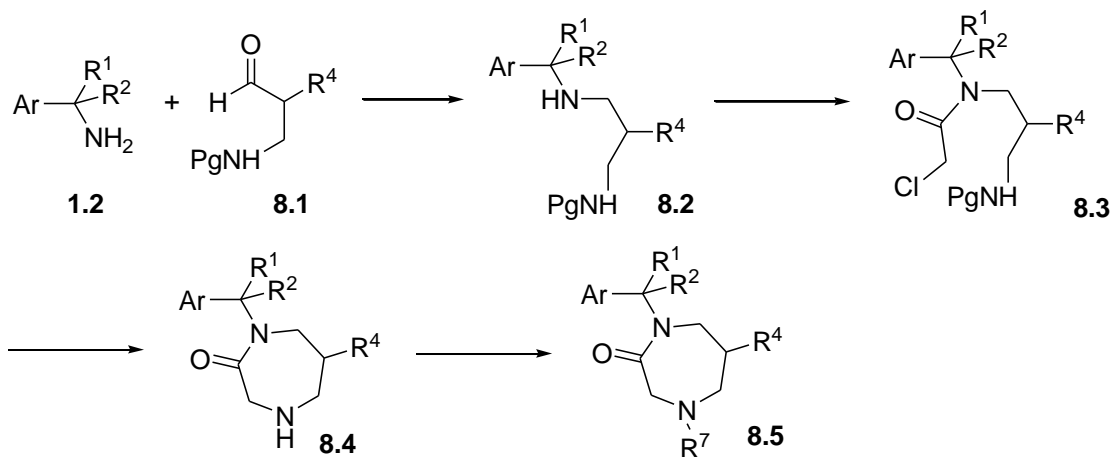
На схемі 6 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ . Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 6.1, у якому  $\text{R}^4$  є таким, як визначено вище для формули (I), і одержують відповідний амін 6.2. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 6.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як триацетоксиборогідрид натрію. Амін 2.2 вводять у реакцію з акролеїном 6.3, у якому X являє собою відхідну групу, таку як хлор, та одержують відповідний амід 6.4. Реакція 6.4 з ацетатом ртуті(II), таким як трифторацетат ртуті(II), а потім з борогідридом натрію за умов циклізації забезпечує одержання сполуки 6.5.

Схема 7



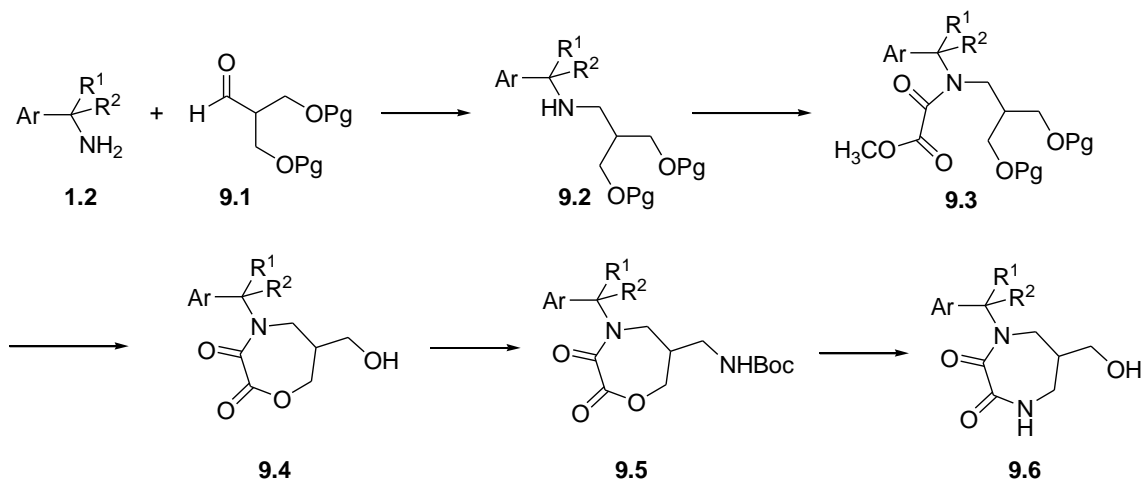
На схемі 7 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-. Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 7.1, у  
 5 якого Pg являє собою захисну групу кисню та R<sup>4</sup> є таким, як визначено вище для формули (I), та одержують відповідний амін. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 7.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як  
 10 триацетоксиборогідрид натрію. Амін 7.2 вводять у реакцію із хлорацетилхлоридом та одержують відповідний амід 7.3. Видалення захисної групи з 7.3 та обробка отриманого спирту за умов циклізації, таких як обробка за допомогою CsCO<sub>3</sub> та необов'язково каталітичні кількості  
 ТБАЙ (трет-бутиламоніййодид) у ДМФА забезпечує одержання лактаму 7.4.

Схема 8



На схемі 8 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою -CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>-. Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 8.1,  
 15 у якого Pg являє собою захисну групу азоту, таку як Boc, та R<sup>4</sup> є таким, як визначено вище для формули (I), та одержують відповідний амін 8.2. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 8.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як  
 20 триацетоксиборогідрид натрію. Амін 8.2 вводять у реакцію із хлорацетилхлоридом та одержують відповідний амід 8.3. Видалення захисної групи з 8.3 та обробка отриманого аміну за умов циклізації, таких як нагрівання в полярному розчиннику, забезпечує одержання лактаму 8.4, у який  
 25 потім додатково можна ввести функціональні групи та за відомими методиками одержати сполуку 8.5. Такі методики включають алкілювання аміну алкілгалогенідом або реакцію з алкілсульфонілгалогенідом з одержанням відповідного сульфонаміду.

Схема 9



На схемі 9 описаний синтез сполук формули (I) і на ній для ілюстративних цілей L являє собою  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{CH}_2-$  та  $\text{R}^4$  являє собою  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Амін 1.2 вводять у реакцію за умов відновного амінування з альдегідом 9.1, у якому Pg являє собою захисну групу кисню та одержують відповідний амін 9.2. Підходящі умови відновного амінування включають конденсацію 1.2 та 9.1 у метиленхлориді з наступним відновленням іміну борогідридом, таким як триацетоксидорогідрид натрію. Амін 9.2 вводять у реакцію з метил-2-хлор-2-оксоацетатом та одержують відповідний амід 9.3. Видалення захисних груп зі сполуки 9.3 та обробка отриманого діолу за умов циклізації, таких як обробка за допомогою  $\text{CsCO}_3$  та необов'язково каталітичні кількості ТБАЙ (трет-бутиламоніййодид) у ДМФА забезпечує одержання лактаму 9.4. Обробка сполуки 9.4 за допомогою  $\text{PPh}_3$ , діізопропілазодикарбоксилату (ДІАД) та  $(\text{Et})_2\text{P}(\text{O})\text{NHBoc}$  за умов проведення реакції Міцунобу забезпечує одержання захищеного аміну 9.5. Видалення захисної групи, таке як обробка кислотою, забезпечує одержання перегрупованої дикетосполуки 9.6, у яку потім додатково можна ввести функціональні групи та одержати додаткові сполуки формули (I).

Інший варіант здійснення відноситься до способу одержання вільної основи сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii), що включає реакцію солі приєднання сполуки з кислотою з основою з утворенням відповідної вільної основи.

Інший варіант здійснення відноситься до способу одержання солі сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii), що включає:

а) реакцію вільної основи сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii) з кислотою з одержанням солі приєднання сполуки з кислотою; або

б) перетворення солі сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii) в іншу сіль сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii).

#### D. Фармацевтичні композиції

При використанні як фармацевтичні засоби сполуки, запропоновані в даному винаході, звичайно вводять у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можна вводити різними шляхами, включаючи пероральний, парентеральний, кризьшкірний, місцевий, ректальний та назальний. Ці сполуки ефективні, наприклад, при введенні шляхом ін'єкції та пероральному введенні композиції. Такі композиції одержують за технологіями, добре відомими у фармацевтиці, і вони включають щонайменше одну активну сполуку.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт одну або більшу кількість сполук, запропонованих вище в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятними носіями. Для готування композицій, запропонованих у даному винаході, активний інгредієнт звичайно змішують із інертним наповнювачем, розбавляють інертним наповнювачем або поміщають у такий носій, що може являти собою капсулу, пакетик, паперовий або інший контейнер. Використовуваний інертний наповнювач звичайно являє собою інертний наповнювач, що підходить для введення людям або іншим ссавцям. Якщо інертний наповнювач виступає як розріджувач, він може бути твердим, напіврідким або рідким матеріалом, що виступає як розріджувач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (таких як тверді або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 мас. % активної сполуки, капсул з м'якого або твердого желатину, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильно упакованих порошків.



Для готування препарату може знадобитися розмолоти активну сполуку з одержанням часток необхідного розміру до об'єднання з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є в основному нерозчинною, тоді звичайно її розмелюють до часток розміром менше 200 меш. Якщо активна сполука в значній мірі розчинна у воді, тоді звичайно розмір часток регулюють шляхом розмелу із забезпеченням в основному рівномірного розподілу в препараті часток, наприклад, розміром приблизно 40 меш.

Деякі приклади підходящих інертних наповнювачів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, камедь акації, фосфат кальцію, альгінати, трагакантову камедь, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, стерильну воду, сироп та метилцелюлозу. Крім того, препарати можуть включати: змащуючі агенти, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгуючі та суспендуючі агенти; консервуючі агенти, такі як метил- та пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі; та смакові агенти. Композиції, запропоновані в даному винаході, шляхом використання методик, відомих у даній галузі техніки, можна приготувати таким чином, щоб після введення пацієнтові забезпечити швидке, уповільнене або затримане вивільнення активного інгредієнта.

Кількість активного компоненту, тобто сполуки, запропонованої в даному винаході, що міститься у фармацевтичній композиції та її разовій дозованій формі, можна міняти або регулювати залежно від конкретного випадку застосування, активності конкретної сполуки та необхідної концентрації.

Композиції переважно готують у вигляді разової дозованої форми, кожна доза містить від приблизно 1 до приблизно 500 мг, звичайно - від приблизно 5 до приблизно 100 мг, іноді - від приблизно 10 до приблизно 30 мг активного інгредієнта. Термін "разові дозовані форми" означає окремі порції, як разові дози, придатні для введення людям та іншим ссавцям, причому кожна порція містить заздалегідь задану кількість активної речовини, що за оцінкою робить необхідний терапевтичний вплив, разом з підходящим фармацевтичним інертним наповнювачем. Переважно, сполуку, запропоновану вище в даному винаході, використовують у кількості, що становить не більш приблизно 20 мас. % у перерахуванні на фармацевтичну композицію, більш переважно - не більш приблизно 15 мас. %, а інше становить фармацевтично інертний носій (носії).

Активна сполука ефективна в широкому діапазоні доз та звичайно її вводять у фармацевтично або терапевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що кількість сполуки, що фактично вводять, встановлює лікар з урахуванням супутніх обставин, включаючи патологічний стан, що піддається лікуванню, важкість патологічного стану, що піддається лікуванню, вибраний шлях введення, конкретну сполуку, що вводять, вік, масу тіла та реакцію конкретного пацієнта, важкість симптомів, що спостерігаються у пацієнта, тощо.

При використанні для лікування раку або боротьби з ним у ссавців сполуки або їх фармацевтичні композиції вводять підходящим шляхом, таким як пероральний, місцевий, кризьшкірний та/або парентеральний, у дозі, що забезпечує створення та підтримування концентрації, тобто кількості, або вмісту активного компонента в крові ссавця, що піддається лікуванню, що буде терапевтично ефективною. Звичайно така терапевтично ефективна кількість активного компонента (тобто ефективна доза) знаходиться в діапазоні, що становить від приблизно 0,1 до приблизно 100, більш переважно - від приблизно 1,0 до приблизно 50 мг/кг маси тіла/добу.

Для готування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним інертним наповнювачем з утворенням твердої попередньої композиції, що містить однорідну суміш, що включає сполуку, запропоновану в даному винаході. Вказівка на ці попередні композиції, як на однорідні, має на увазі, що активний інгредієнт рівномірно диспергований у композиції, таким чином, що композицію можна легко розділити на однаково ефективні разові дозовані форми, такі як таблетки, пігулки або капсули. Цю тверду попередню композицію потім розділяють на разові дозовані форми описаного вище типу, що містять, наприклад, від 0,1 до приблизно 500 мг активного інгредієнта, запропонованого в даному винаході.

Таблетки або пігулки, запропоновані в даному винаході, можуть бути забезпечені покриттям або іншим способом оброблені, таким чином, щоб одержати дозовану форму, що забезпечує переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній компонент дози та зовнішній компонент дози, останній може являти собою оболонку, що оточує першу. Ці два компоненти можуть бути розділені ентросолюбильним шаром, що перешкоджає розкладу в шлунку та у результаті внутрішній компонент попадає неушкодженим у дванадцятипалу кишку або затримується його вивільнення. Для утворення таких ентросолюбильних шарів або покриттів можна використати різні матеріали, такі матеріали

включають ряд полімерних кислот та суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які можна включити нові композиції, запропоновані в даному винаході, для перорального введення або введення шляхом ін'єкції, включають водні розчини, переважно - ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як кукурудзяне масло, бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та аналогічні фармацевтичні розріджувачі.

Композиції для інгаляції або вдихання включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або їх суміші, та порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, описані вище. Краще, якщо композиції вводять пероральним або назальним респіраторним шляхом із забезпеченням місцевого або системного впливу. Композиції, переважно у фармацевтично прийнятних розчинниках, можна розпорошити з використанням інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо із пристрою, що розпорошує, або пристрій, що розпорошує, можна приєднати до шолома лицьової маски або дихального апарату періодичної дії, що створює надлишковий тиск. Розчин, суспензію, або порошкоподібні композиції можна вводити, переважно - перорально або назально, за допомогою пристроїв, які відповідним чином подають композицію.

Наведені нижче приклади препаратів ілюструють типові фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході.

Приклад препарату 1

Капсули з твердого желатину, що містять приведені нижче інгредієнти, готують наступним чином:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	30,0
Крохмаль	305,0
Стеарат магнію	5,0

Зазначені вище інгредієнти змішують та суміш розфасовують в капсули з твердого желатину, маса кожної з яких становить 340 мг.

Приклад препарату 2

Таблетки готують з використанням приведених нижче інгредієнтів:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетка)
Активний інгредієнт	25,0
Целюлоза, мікрокристалічна	200,0
Колоїдний діоксид кремнію	10,0
Стеаринова кислота	5,0

Компоненти змішують та пресують з одержанням таблеток масою 240 мг кожна.

Приклад препарату 3

Готують суху порошкоподібну композицію для інгаляції, що містить наступні компоненти:

Інгредієнт	Мас. %
Активний інгредієнт	5
Лактоза	95

Активний інгредієнт змішують з лактозою та суміш поміщають в інгалятор для сухого порошку.

Приклад препарату 4

Таблетки, що містять по 30 мг активного інгредієнта, готують наступним чином:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетка)
Активний інгредієнт	30,0 мг
Крохмаль	45,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	35,0 мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10 % розчину в стерилізованій воді)	4,0 мг
Натрієва сіль карбоксиметилкрохмалю	4,5 мг
Стеарат магнію	0,5 мг

Тальк	1,0 мг
Всього	120 мг

- 5 Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито 20 меш США та ретельно перемішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з отриманими порошками та потім суміш пропускають через сито 16 меш США. Отримані таким чином гранули сушать при температурі від 50 °C до 60 °C та пропускають через сито 16 меш США. Потім до гранул додають завчасно приготовлені шляхом пропускання через сито 30 меш США натрієву сіль карбоксиметилкрохмалю, стеарат магнію та тальк та потім після перемішування суміш пресують в таблетуючій машині та одержують таблетки масою 120 мг кожна.

Приклад препарату 5

Капсули, що містять по 40 мг лікарського засобу, готують наступним чином:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	40,0 мг
Крохмаль	109,0 мг
Стеарат магнію	1,0 мг
Всього	150,0 мг

- 10 Активний інгредієнт, крохмаль та стеарат магнію змішують, пропускають через сито 20 меш США та поміщають в капсули з твердого желатину порціями по 150 мг.

Приклад препарату 6

Супозиторії, що містять по 25 мг активного інгредієнта, готують наступним чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	25 мг
Гліцерида насиченої жирної кислоти до	2,000 мг

- 15 Активний інгредієнт пропускають через сито 60 меш США та суспендують в попередньо розплавлених при мінімальному необхідному нагріві гліцеридах насиченої жирної кислоти. Потім суміш виливають в форму для супозиторіїв з номінальною ємкістю, рівною 2,0 г, та дають охолотитися.

Приклад препарату 7

- 20 Суспензії, що містять по 50 мг лікарського засобу в дозі об'ємом 5,0 мл, готують наступним чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	50,0 мг
Ксантанова камедь	4,0 мг
Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (11 %)/мікрокристалічна целюлоза (89 %)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрію	10,0 мг
Смакова добавка та барвник	скільки необхідно
Дистильована вода до	5,0 мл

- 25 Активний інгредієнт, сахарозу та ксантанову камедь пропускають через сито 10 меш США та потім змішують з попередньо приготованим водним розчином мікрокристалічної целюлози та натрієвої солі карбоксиметилцелюлози. Бензоат натрію, смакову добавку та барвник розбавляють невеликою кількістю води та додають при перемішуванні. Потім додають кількість води, достатню для одержання необхідного об'єму.

Приклад препарату 8

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	15,0 мг
Крохмаль	407,0 мг
Стеарат магнію	3,0 мг
Всього	425,0 мг

Активний інгредієнт, крохмаль, та стеарат магнію змішують, пропускають через сито 20 меш США та поміщають в капсули з твердого желатину порціями по 425,0 мг.

## Приклад препарату 9

Можна приготувати композицію для підшкірного введення наступного складу:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	5,0 мг
Кукурудзяне масло	1,0 мл

## Приклад препарату 10

Композицію для місцевого застосування можна приготувати наступним чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	1-10 г
Віск, що емульгується	30 г
Рідкий парафін	20 г
М'який білий парафін	до 100 г

- 5 М'який білий парафін нагрівають до одержання розплаву. Додають рідкий парафін та віск, що емульгується, та перемішують до утворення розчину. Додають активний інгредієнт та продовжують перемішування до утворення дисперсії. Потім суміш охолоджують до затвердіння.

## Приклад препарату 11

Можна приготувати композицію для внутрішнього введення наступного складу:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	250 мг
Ізотонічний розчин	1000 мл

- 10 Для інших кращих препаратів, що застосовуються в способах, запропонованих у даному винаході, використовуються кризьшкірні пристрої доставки ("пластири"). Такі кризьшкірні пластири можна використовувати для проведення безперервного або періодичного введення сполук, запропонованих у даному винаході, у регульованих кількостях. Конструкція та застосування кризьшкірних пластирів для доставки фармацевтичних засобів добре відомі в даній галузі техніки. Див., наприклад, патент U.S. 5023252, виданий 11 червня 1991 року,
- 15 включений у даний винахід як посилання. Такі пластири можуть бути виготовлені для безперервної, імпульсної доставки фармацевтичних засобів або доставки, що проводять при необхідності.

- 20 Часто бажано або необхідно введення фармацевтичної композиції в головний мозок, прямо або побічно. Методики прямого введення звичайно включають введення катетеру, що доставляє лікарський засіб, у судинну систему реципієнта для подолання гематоенцефалічного бар'єру. Одна така система доставки, яку імплантують, що застосовується для введення біологічних факторів у конкретні анатомічні області організму, описана в патенті U.S. 5011472, що включений у даний винахід як посилання.

- 25 Методики непрямого введення, які звичайно є кращими, як правило, включають готування композицій з утворенням патентної форми лікарської речовини шляхом перетворення гідрофільних лікарських речовин у розчинні в ліпідах лікарські засоби. Утворення патентної форми звичайно проводять шляхом блокування гідроксигруп, карбонільних, сульфатних або первинних аміногруп, що містяться в лікарській речовині, щоб зробити лікарську речовину краще розчинною у ліпідах та здатною до переходу через гематоенцефалічний бар'єр.
- 30 Альтернативно, доставку гідрофільних лікарських речовин можна поліпшити шляхом внутріартеріального вливання гіпертонічних розчинів, що може тимчасово відкрити гематоенцефалічний бар'єр.

- 35 Інші препарати, що підходять для застосування в даному винаході, описані в публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

## Е. Дозування та введення

- 40 Як відзначено вище, сполуки, описані в даному винаході, є підходящими для використання в різних системах доставки лікарських засобів, описаних вище. Крім того, для збільшення періоду напіввиведення введеної сполуки із сироватки *in vivo*, сполуку можна капсулювати, вводити в просвіт ліпосом, приготувати у вигляді колоїду або використовувати інші методики, які забезпечують збільшення періоду напіввиведення сполуки із сироватки. Існують різні методики одержання ліпосом, наприклад, описані в публікаціях Szoka, et al., патенти U.S. №№ 4235871, 4501728 та 4837028, які включені в даний винахід як посилання.

- 45 Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для пригнічення або лікування порушення, опосередкованого, щонайменше частково, активністю КБВ. В одному варіанті здійснення порушення, що опосередковується, щонайменше частково, за допомогою КБВ, є клітинним проліферативним порушенням. Термін "клітинне проліферативне порушення" або "проліферативне порушення клітини" означає захворювання, що включають, наприклад, рак, пухлину, гіперплазію, рестеноз, гіпертрофію серця, імунне порушення та запалення. Даний

винахід відноситься до способів лікування людини або ссавця, що потребує такого лікування, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I) або (Ia)-(Ii), окремо або у комбінації з іншими протираковими засобами. Інші варіанти здійснення відносяться до застосування сполук формули (I) або (Ia)-(Ii) для готування препарату лікарського засобу, призначеного для застосування для лікування порушення, опосередкованого за допомогою КБВ.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також застосовні в дослідженнях, у яких оцінюють відносну активність при інгібуванні кінезину КБВ. При таких дослідженнях сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii) можна використати для визначення відносної інгібуючої активності досліджуваної сполуки при зіставленні з іншою сполукою формули (I) або (Ia)-(Ii) або іншим інгібітором КБВ. При такому застосуванні сполука формули (I) або (Ia)-(Ii) використовується в кількості, достатній для того, щоб фахівець у даній галузі техніки зміг виявити інгібування кінезину КБВ. Така кількість у даному винаході іноді називається "ефективною інгібуючою кількістю". У кращому варіанті здійснення інгібуюча кількість є кількістю, що зменшує активність кінезину КБВ приблизно на 50 % у порівнянні з активністю за відсутності сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii). Потім досліджувані сполуки можна оцінити, як такі, що забезпечують більше або менше інгібування при такій же концентрації, та встановити порядок відносної активності. Така інформація корисна для визначення змін структури та інших змін при вивченні досліджуваної сполуки з метою поліпшення її активності. Відповідно, даний винахід відноситься до способу інгібування активності кінезину КБВ, що включає взаємодію зазначеного кінезину з ефективною інгібуючою кількістю сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii). Даний винахід також відноситься до способу інгібування активності кінезину КБВ у клітині, що включає взаємодію зазначеної клітини з ефективною інгібуючою кількістю сполуки формули (I) або (Ia)-(Ii).

Сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні *in vitro* або *in vivo* для пригнічення росту ракових клітин. Термін "рак" означає ракові захворювання, що включають, наприклад, рак легенів та бронхів, передміхурової залози, молочної залози, підшлункової залози, ободової та прямої кишки, щитовидної залози, шлунку, печінки та внутріпечіночних жовчних проток, нирок та ниркових балій, сечового міхура, тіла матки, шийки матки, яєчників, множинну мієлому, рак стравоходу, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, лімфолейкоз, мієлолейкоз, рак головного мозку, порожнини рота та глотки, гортані, тонкої кишки, неходжкінську лімфому, меланому та ворсинчасту аденому ободової кишки.

До раку також відносяться пухлини та новоутворення, що вибирають із групи, що включає карциноми, аденокарциноми, саркоми та гематологічні злоякісні новоутворення.

Крім того, тип раку можна вибрати із групи, що включає ріст солідних пухлин/злоякісних новоутворень, міксоїдну та круглоклітинну карциному, локальні запущені пухлини, карциному м'яких тканин людини, метастази раку, плоскоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному стравоходу, карциному порожнини рота, шкірну Т-клітинну лімфому, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, рак надниркових, пухлини, що продукують АКТГ (адренкортикотропний гормон), недрібноклітинні ракові захворювання, рак молочної залози, шлунково-кишкові ракові захворювання, урологічні ракові захворювання, злоякісні новоутворення жіночих статевих шляхів, злоякісні новоутворення чоловічих статевих шляхів, рак нирки, рак головного мозку, ракові захворювання кісток, ракові захворювання шкіри, рак щитовидної залози, ретинобластому, нейробластому, черевний випіт, злоякісний плевральний випіт, мезотеліому, пухлини Вільмса, рак жовчного міхура, трофобластичні новоутворення, гемангіоперицитому та саркому Капоши.

Сполуку або композицію, запропоновану в даному винаході, можна вводити ссавцеві підходящим шляхом, таким як пероральний, внутрішньовенний, парентеральний, кризьшкірний, місцевий, ректальний або назальний.

Ссавці включають, наприклад, людей та інших приматів, свійських тварин, таких як собаки та кішки, лабораторних тварин, таких як щури, миші та кролики, та сільськогосподарських тварин, таких як коні, свині, вівці та велика рогата худоба.

Пухлини або новоутворення включають ріст клітин тканин, при якому розмноження клітин є неконтрольованим та прогресуючим. Іноді такий ріст є доброякісним, але в інших випадках його називають "злоякісним" та він може привести до загибелі організму. Злоякісні новоутворення, або "ракові захворювання" на додаток до агресивного розмноження клітин відрізняються від доброякісного росту тим, що вони можуть проникати в сусідні тканини та метастазувати. Крім того, злоякісні новоутворення характеризуються тим, що вони виявляють більш значну втрату диференціації (більш значну "диференціацію") та організації по відношенню одне до іншого та до навколишніх тканин. Це явище називається "анаплазією".

Сполуки, що мають необхідну біологічну активність, можна модифікувати таким чином, щоб додати необхідні характеристики, такі як поліпшені фармакологічні характеристики (наприклад, стабільність, біологічну доступність *in vivo*), або можливість виявлення при використанні в діагностиці. Стабільність можна оцінити різними шляхами, такими як вимірювання періоду напіввиведення сполук при інкубації з пептидазами або плазмою або сироваткою людини.

Для використання в діагностиці до сполук можна приєднати всілякі мітки, які можуть забезпечити прямий або непрямий реєструємий сигнал. Таким чином, сполуки та/або композиції, запропоновані в даному винаході, можна модифікувати різними шляхами для різних випадків застосування при збереженні біологічної активності. Крім того, можна ввести різні реакційноздатні центри для зв'язування із частками, твердими підкладками, макромолекулами тощо.

Мічені сполуки можна використовувати для різних цілей *in vivo* або *in vitro*. Можна використовувати самі різні мітки, такі як радіонукліди (наприклад, гама-випромінюючі радіоізотопи, такі як технецій-99 або індій-111), флуоресцентні речовини (наприклад, флуоресцеїн), ферменти, субстрати ферментів, кофактори ферментів, інгібітори ферментів, хемолюмінесцентні сполуки, біолоюмінесцентні сполуки тощо. Фахівці із загальною підготовкою в даній галузі техніки повинні знати інші мітки, що підходять для зв'язування з комплексами, або бути здатними знайти їх за стандартними методиками. Приєднання цих міток проводять за стандартними методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, є підходящими для використання в різних системах доставки лікарських засобів. Препарати, що підходять для застосування в даному винаході, описані в публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985).

Кількість, що вводять пацієнтові, залежить від засобу, яким вводять, призначення введення, такого як профілактика або лікування, стану пацієнта, шляху введення тощо. При використанні для лікування композиції вводять пацієнтові, що вже страждає від захворювання, у кількості, достатній для вилікування або щонайменше зупинки прогресування або симптомів захворювання та його ускладнень. Достатня для цього кількість визначається, як "терапевтично ефективна доза." Кількість, ефективна для такого застосування, залежить від патологічного стану, що піддається лікуванню, а також від рішення лікаря, що залежить від таких факторів, як важкість захворювання, порушення або патологічного стану, вік, маса тіла та загальний стан пацієнта, тощо.

Сполуки, що вводять пацієнтові, звичайно знаходяться у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані за звичайними методиками стерилізації або можуть бути стерилізовані фільтруванням. Отримані водні розчини можна упакувати для застосування в тому вигляді, у якому вони отримані, або ліофілізувати, ліофілізований препарат перед введенням поєднують зі стерильним водним носієм. Значення рН препаратів сполуки звичайно становлять приблизно від 3 до 11, більш переважно - приблизно від 5 до 9 та найбільш переважно - приблизно від 7 до 8. Слід розуміти, що використання деяких із зазначених вище інертних наповнювачів, носіїв або стабілізаторів приведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполук та/або композицій, запропонованих у даному винаході, міняється, наприклад, залежно від конкретного випадку, для якого призначене лікування, шляху введення, стану здоров'я пацієнта та рішення лікаря. Наприклад, при пероральному введенні доза звичайно знаходиться в діапазоні, що становить від приблизно 5 мкг до приблизно 50 мг/кг маси тіла/добу, переважно - від приблизно 1 до приблизно 10 мг/кг маси тіла/добу. Альтернативно, при внутрішньовенному введенні доза звичайно знаходиться в діапазоні, що становить від приблизно 5 мкг до приблизно 50 мкг/кг маси тіла, переважно - від приблизно 500 мкг до приблизно 5000 мкг/кг маси тіла. Альтернативні шляхи введення включають, але не обмежуються тільки ними, назальний, кризьшкірний, інгаляційний, підшкірний та внутрім'язовий. Ефективні дози можна екстраполювати за залежностями доза-відповідь, отриманими за допомогою досліджень *in vitro* або експериментальних моделей на тваринах.

Звичайно сполуки та/або композиції, запропоновані в даному винаході, вводять у терапевтично ефективній кількості за будь-яким із прийнятих шляхів введення засобів, які призначені для аналогічних цілей. Токсичність та терапевтичну ефективність таких сполук можна визначити за стандартними фармацевтичними методиками з використанням культур клітин або експериментальних моделей на тваринах, наприклад, для визначення LD<sub>50</sub> (доза, летальна для 50 % популяції) та ED<sub>50</sub> (доза, терапевтично ефективна для 50 % популяції). Співвідношення доз, що приводять до токсичного та терапевтичного ефекту являє собою

терапевтичний індекс та його можна представити, як співвідношення  $LD_{50}/ED_{50}$ . Сполуки, які мають більш значні терапевтичні індекси, є кращими.

Дані, отримані за допомогою досліджень із використанням культур клітин або експериментальних моделей на тваринах, можна використати для встановлення діапазону доз, що використовуються для людей. Дози таких сполук переважно знаходяться у діапазоні концентрацій у кровотоці, що включає  $ED_{50}$  із проявом невеликої токсичності або без її прояву. Доза може мінятися в цьому діапазоні залежно від дозованої форми, що використовується, та шляху введення. Для будь-якої сполуки та/або композиції, що застосовується в способі, запропонованому в даному винаході, терапевтично ефективну дозу можна спочатку оцінити за допомогою досліджень із використанням культур клітин. Дозу можна оцінити з використанням експериментальних моделей на тваринах, як таку, що забезпечує в плазмі циркулюючої крові значення в діапазоні, що включає значення  $IC_{50}$  (концентрація досліджуваної сполуки, що забезпечує рівне половині максимального інгібування активності), визначене за допомогою досліджень із використанням культур клітин. Таку інформацію можна використовувати для більш точного визначення доз, застосовуваних для людей. Вміст у плазмі можна визначити, наприклад, за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Описані нижче приклади синтезу та біологічних прикладів призначені для ілюстрації даного винаходу та їх ні в якій мірі не слід розглядати як обмежуючі обсяг даного винаходу.

#### Приклади

В приведених нижче прикладах сполуки, запропоновані в даному винаході, синтезували за методиками, описаними в даному винаході, або за іншими методиками, які відомі в даній галузі техніки.

Сполуки та/або проміжні продукти характеризували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хроматографічної системи Waters Millenium з модулем розділення 2695 (Milford, MA). Для аналізу використовували колонки з оберненою фазою Alltima C-18, 4,6×250 мм, що випускаються фірмою Alltech (Deerfield, IL). Використовували елювання в градієнтному режимі, звичайно починаючи з суміші 5 % ацетонітрилу/95 % вода та закінчуючи 100 % ацетонітрилом, впродовж 40 хвил. Всі розчинники містили 0,1 % трифтороцтової кислоти (ТФК). Сполуки детектували за поглинанням в ультрафіолетовій (УФ) області спектру при довжині хвилі 220 або 254 нм. Використовували розчинники для ВЕРХ, що випускаються фірмами Burdick and Jackson (Muskegan, MI) або Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). В деяких випадках чистоту визначали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням скляних або пластмасових пластин, покритих силікагелем, таких як, наприклад, гнучкі пластини Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Данні ТШХ легко отримували шляхом візуального детектування при ультрафіолетовому освітленні або шляхом використання добре відомої методики забарвлення парами йоду або інших різних методик забарвлення.

Мас-спектрометричні дослідження проводили на одному з двох приладів для РХ/МС (рідинна хроматографія/мас-спектроскопія): Waters System (Alliance HT ВЕРХ та Micromass ZQ мас-спектрометр; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градієнтний режим: 5-95 % (або 35-95 %, або 65-95 % або 95-95 %) ацетонітрил у воді з додаванням 0,05 % ТФК; швидкість потоку 0,8 мл/хвил.; діапазон молекулярних мас 500-1500; різниця потенціалів на конусі 20 В; температура колонки 40 °C) або Hewlett Packard System (Series 1100 ВЕРХ; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градієнтний режим: 1-95 % ацетонітрил у воді з додаванням 0,05 % ТФК; швидкість потоку 0,4 мл/хвил.; діапазон молекулярних мас 150-850; різниця потенціалів на конусі 50 В; температура колонки 30 °C). Всі приведені маси відносяться до протонуваних вихідних іонів.

Дослідження за допомогою ГХ (газова хроматографія)/МС проводили на приладі Hewlett Packard (HP6890 Series газовий хроматограф з селективним по масі детектором 5973; об'єм, що інжектують: 1 мкл; початкова температура колонки: 50 °C; кінцева температура колонки: 250 °C; час лінійного підвищення: 20 хвил.; швидкість потоку газу: 1 мл/хвил.; колонка: 5 % фенілметилсилоксан, Model No. HP 190915-443, розміри: 30,0×25×0,25 м).

Дослідження за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) проводили для деяких сполук на приладі Varian 300 МГц ЯМР (Palo Alto, CA). Як стандарт використовували триметилсилан (ТМС) або відомий хімічний зсув розчиннику. Деякі зразки сполук досліджували при підвищених температурах (наприклад, 75 °C), щоб підвищити розчинність зразку.

Чистоту деяких сполук, запропонованих в даному винаході, досліджували за допомогою елементного аналізу (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Температури плавлення визначали на приладі Laboratory Devices Mel-Temp apparatus (Holliston, MA).

Препаративні розділення проводили за допомогою хроматографічної системи Flash 40 та KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) або за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням силікагелю (230-400 меш) як насадки, або за допомогою ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою C-18. Типовими розчинниками, що використовували для системи Flash 40 Biotage та колонкової флеш-хроматографії, були дихлорметан, метанол, EtOAc, гексан, ацетон, водний розчин гідроксиаміну та триетиламін. Типовими розчинниками, що використовували для ВЕРХ з оберненою фазою, є ацетонітрил в різних концентраціях та вода з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти.

Якщо не зазначено інше, тоді значення температур зазначені в градусах Цельсія. Крім того в прикладах, приведених нижче, а також у всій даній заявці приведені нижче аббревіатури мають наступні значення:

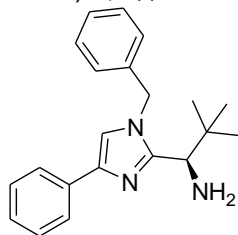
AsOH	=	оцтова кислота
АТФ	=	аденозинтрифосфат
Вос	=	трет-бутоксикарбоніл
БСА	=	бичачий сироватковий альбумін
МЦА	=	молібдат церію-амонію
ДХМ	=	дихлорметан
ДІАД	=	діізопропілазодикарбоксилат
ДІБАЛ	=	діізобутилалюмінійгідрид
ДІЕА	=	діізопропілетиламін
ДІПЕА	=	діізопропілетиламін
ДМАП	=	диметиламінопіридин
ДМФА	=	диметилформамід
ДМСО	=	диметилсульфоксид
ДТТ	=	дитіотреїтол
екв.	=	еквівалент(и)
Et <sub>2</sub> O	=	діетиловий ефір
Et <sub>3</sub> N	=	триетиламін
EtOAc	=	етилацетат
EtOH	=	етанол
г	=	грам
год.	=	година(и)
ВЕРХ	=	високоєфективна рідинна хроматографія
л	=	літр
РХ/МС	=	рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
М	=	молярний
м	=	метр
m/z	=	співвідношення маса/заряд
MeNH <sub>2</sub>	=	метиламін
мг	=	міліграм
хвил.	=	хвилина (хвилини)
мл	=	мілілітр
мм	=	міліметр
мМ	=	мілімолярна концентрація
ммоль	=	мілімоль
моль	=	моль
н.	=	нормальна концентрація
нм	=	нанометр
нМ	=	наномолярна концентрація
ЯМР	=	ядерний магнітний резонанс
PPh <sub>3</sub>	=	трифенілфосфін
PhCF <sub>3</sub>	=	трифторметилбензол
КТ	=	кімнатна температура
ТЕА	=	триетиламін
ТГФ	=	тетрагідрофуран
ТФК	=	трифтороцтова кислота
ТСХ	=	тонкошарова хроматографія
ТМС	=	триметилсиліл
ТМСІ	=	триметилсилілхлорид
Yb(OTf) <sub>3</sub>	=	трифторметансульфонат іттербія(III)



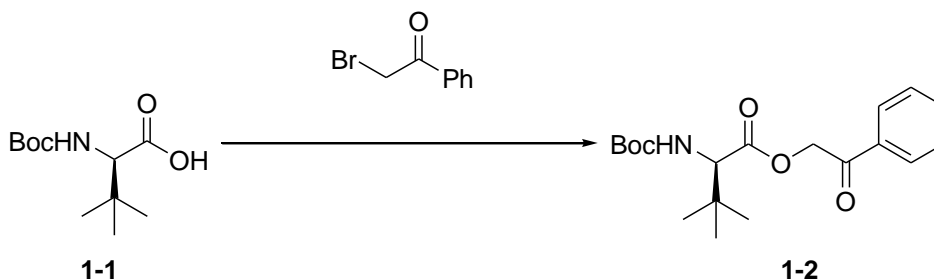
мкг = мікрограм  
мкл = мікролітр  
мкМ = мікромоль

## Приклад 1

(R)-1-(1-Бензил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (1-5)



## Стадія А



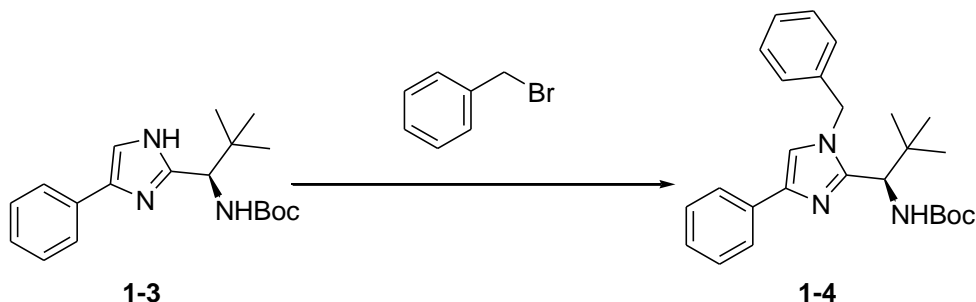
Розчин відповідної N-Вос-кислоти (4,0 ммоль), наприклад, трет-бутиллейцину 1-1, в EtOH (10 мл) при перемішуванні обробляли за допомогою Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 ммоль). Через 45 хвил. EtOH видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок солі цезію повторно розчиняли в ДМФА (15 мл) та потім обробляли відповідним α-галогензаміщеним кетоном, наприклад, 2-бромацетофеноном (4,0 ммоль), та перемішували при КТ до закінчення реакції. Потім реакційну суміш піддавали розподіленню між EtOAc та H<sub>2</sub>O та органічні шари відділяли, потім промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (×3), сольовим розчином (×3), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали при зниженому тиску та отримували кетоефір 1-2, достатньо чистий для безпосереднього використання на наступній стадії.

## Стадія В



До розчину кетоефіру 1-2 (4,0 ммоль) в ксилолах (40 мл) при перемішуванні додавали ацетат амонію (20 ммоль). Приєднували уловлювач Діна-Штарка та реакційну суміш нагрівали при 140 °С. Після закінчення реакції суміші давали охолотитися до КТ, потім її піддавали розподіленню між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари відділяли, потім промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (×2), H<sub>2</sub>O (×3), сольовим розчином (×3), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали при зниженому тиску та отримували фенілімідазол 1-3, достатньо чистий для безпосереднього використання на наступній стадії.

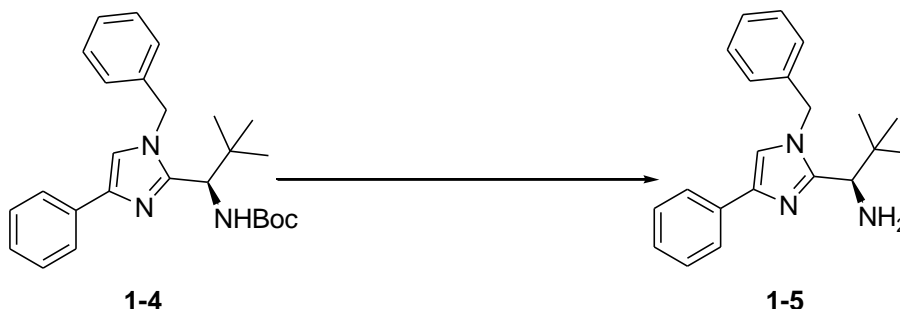
## Стадія С



До розчину/суспензії імідазолу 1-3 (4,0 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) при перемішуванні додавали бензильючий реагент, наприклад, бензилбромід (4,40 ммоль). Після

закінчення реакції суміш піддавали розподіленню між EtOAc та H<sub>2</sub>O. Органічний шар відділяли та промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (×3), сольовим розчином (×3), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали при зниженому тиску та отримували неочищений бензильований фенілімідазол. Потім неочищений продукт реакції перекристалізовували (EtOAc, гексани) та отримували чистий продукт 1-4.

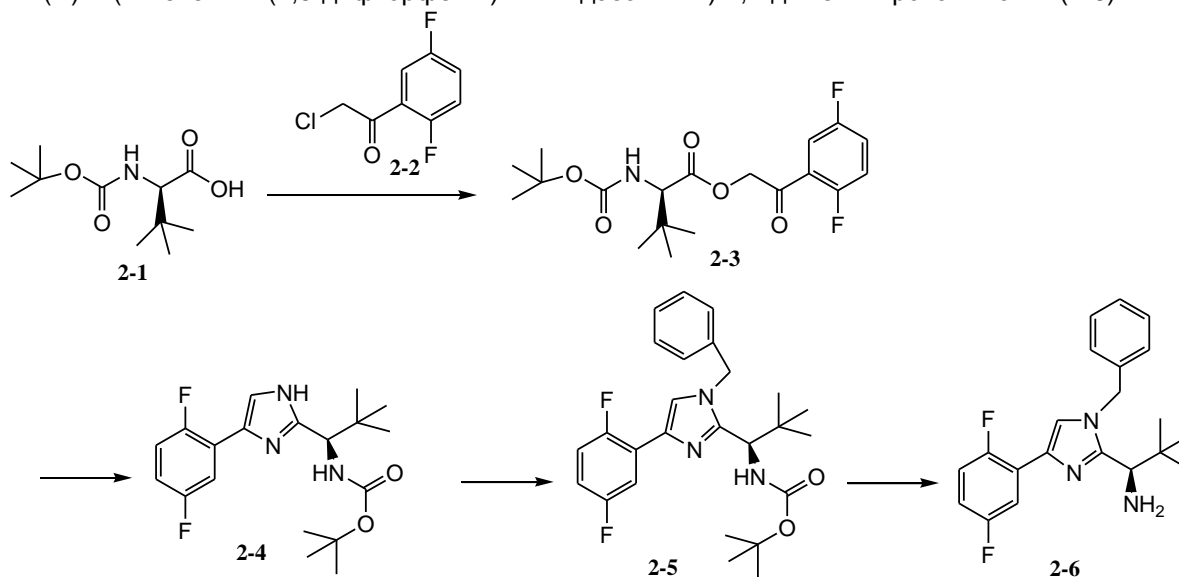
Стадія D



Амін з захисною групою Boc 1-4 (1,0 ммоль) обробляли 10 % розчином ТФК в ДХМ (5 мл). Після закінчення реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі та потім піддавали розподіленню між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари відділяли, потім промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (×2), H<sub>2</sub>O (×2), сольовим розчином (×2), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та випарювали при зниженому тиску та отримували вільну основу аміну фенілімідазолу 1-5.

Приклад 2

(R)-1-(1-Бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (2-6)



Стадія А: Одержання сполуки 2-3

У 5-горлу колбу, що містить 1 екв. сполуки 2-1, додавали 0,7 екв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та отримували 0,25M розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоні. Після перемішування в атмосфері N<sub>2</sub> впродовж 45 хвил. додавали 1,0 екв. сполуки 2-2 в 1 М ацетону, потім додавали 0,2 екв. KI в 5 М ацетону. Після закінчення реакції (приблизно 3 год.) реакційну суміш охолоджували в бані з льодом. За допомогою крапельної лійки додавали охолоджену льодом воду (кількість приблизно рівна 2,5 об'ємам ацетону, використовуваного в реакції) з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 15 °С. Після перемішування впродовж 1 години в бані з льодом продукт збирали вакуумним фільтруванням. Відфільтрований осад 3 рази промивали 20 % розчином ацетону та 3 рази водою. Відфільтрований осад сушили на повітрі та потім сушили у сушильній шафі при 50 °С/5 торр до сталої маси. Вихід: 92,7 г (96 %). Чистота за даними ВЕРХ: 99 %.

Стадія В: Одержання сполуки 2-4

В реакційній колбі до 0,19 М розчину толуолу 2-3 додавали 20 екв. NH<sub>4</sub>OAc. Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником до закінчення реакції (приблизно 8 год.). Суміш охолоджували до КТ та потім додавали воду (кількість, приблизно рівну 1/4 об'єму толуолу, використаного в реакції). Органічну фазу відділяли та промивали водою, насиченим

розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли у вакуумі та отримували сполуку 2-4. Вихід: 59,50 г (99,6 %). Чистота за даними ВЕРХ: 91,4 %.

Стадія С: Одержання сполуки 2-5

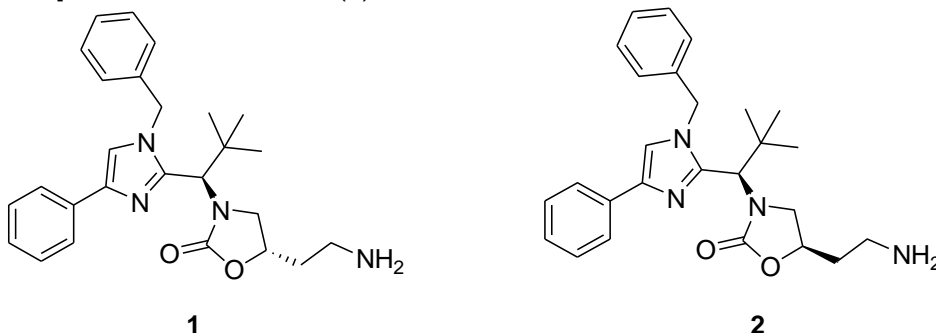
Суміш, що містить 0,5 М ДМФА та розчин 2-4 в  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , перемішували в колбі в атмосфері  $\text{N}_2$  при 0-5 °С впродовж 30 хвил. та потім до неї додавали 1,1 екв.  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ . Потім суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Потім суміш перемішували в бане з льодом, по краплям додаючи охолоджену льодом воду (кількість приблизно рівну об'єму ДМФА, використаного в реакції). Продукт збирали вакуумним фільтруванням, двічі промивали 50 % розчином ДМФА, двічі 25 % розчином ДМФА та 3 рази водою. Тверду речовину сушили у сушильній шафі при 50 °С/5 торр. Вихід: 69,20 г (95 %). Чистота за даними ВЕРХ: 94 %.

Стадія D: Одержання сполуки 2-6

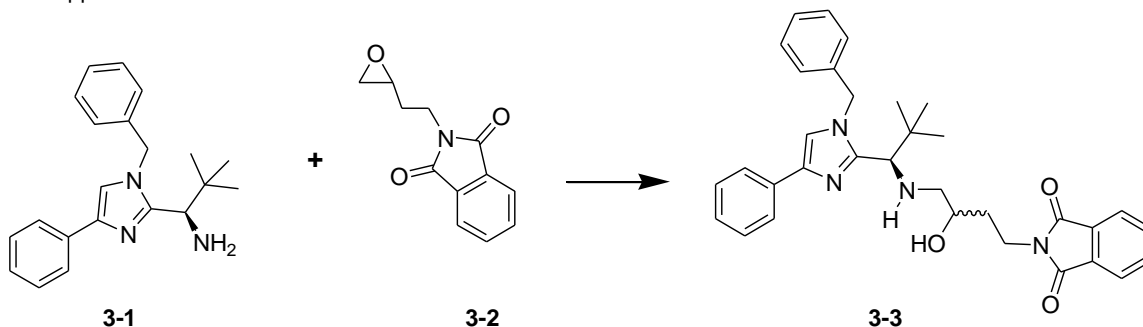
В колбу додавали  $\text{MeOH}$  та її поміщали в баню з льодом. В колбу впродовж 30 хвил. по краплям додавали 9,85 екв.  $\text{CH}_3\text{COCl}$ , потім додавали 1 екв. сполуки 2-5 та отримували 0,25М розчин сполуки 2-5 в  $\text{MeOH}$ . Суміш перемішували при КТ до закінчення реакції (приблизно 12 год.). Після видалення розчинника при зниженому тиску отриману тверду речовину суспендували в  $\text{MeOH}$  (кількість приблизно рівну половині об'єму  $\text{MeOH}$ , використаного в реакції) та перемішували при 0-5 °С. До цієї суміші по каплям додавали розчин 2,5 М  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$  до значення pH, рівного приблизно 10, та потім додавали воду. Після перемішування при 0-5 °С впродовж 1 години продукт 2-6 збирали фільтруванням. Продукт сушили у сушильній шафі при 50 °С/5 торр. Вихід: 26,12 г (90,5 %). Чистота за даними ВЕРХ: 97,0 %. Оптична чистота знайдена рівною >99 % (енантіомерний надлишок (ЕН)).

Приклад 3

(5R)-5-(2-Аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он (1) та (5R)-5-(2-аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он (2)

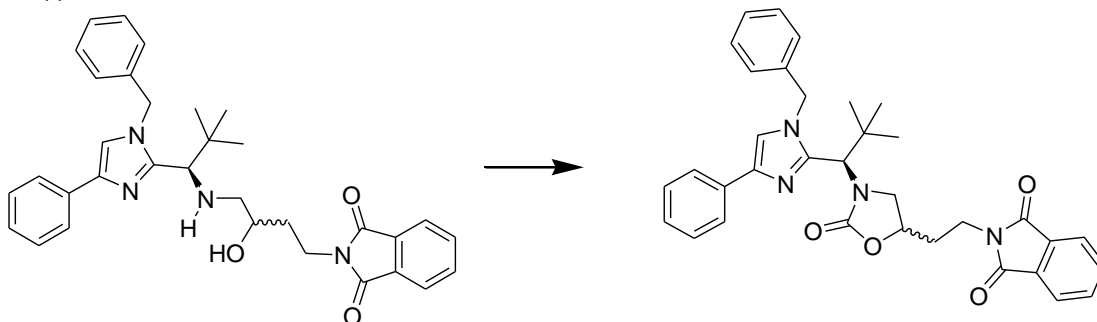


Стадія А



До розчину аміну 3-1 (1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали епоксид 3-2 (1 екв.), потім додавали  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (1 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 14 годин. Після закінчення реакції додавали  $\text{EtOAc}$ , потім суміш промивали водою (2×). Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 %  $\text{EtOAc}$ /гексан та отримували сполуку 3-3.

Стадія В



3-3

3-4

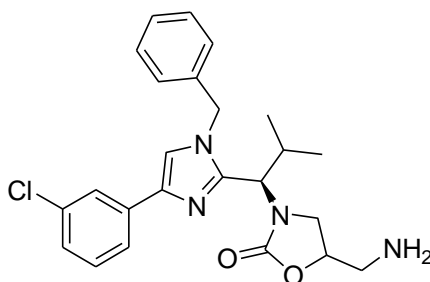
До розчину аміну 3-3 (1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали розчин фосгену (1,1 екв.), потім додавали триетиламін (20 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 30 °С до тих пір, поки не реєстрували закінчення реакції циклізації. Реакційну суміш промивали водою та органічний шар відділяли, сушили, концентрували та очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 3-4.

Стадія С

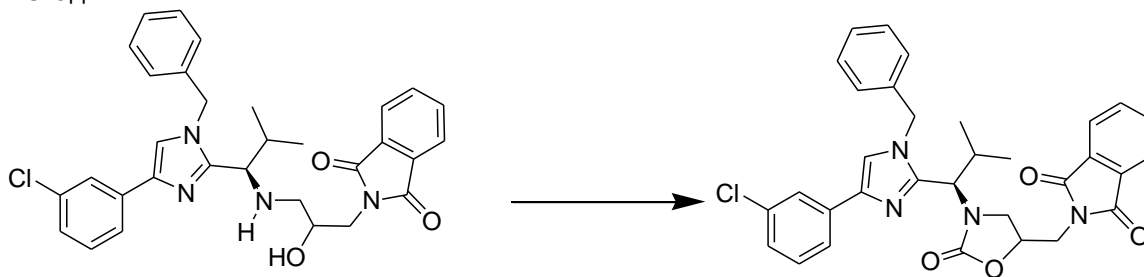
До розчину фталамиду 3-4 (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукані сполуки 1 та 2; МН+433,2.

Приклад 4

5-(Амінометил)-3-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл)-1,3-оксазолідин-2-он (3)



Стадія А



4-1

4-2

До розчину аміну 4-1 (1 екв.; отримували за методикою, подібною до використаної в прикладах 1 та 3) в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали розчин фосгену (1,1 екв.), потім додавали триетиламін (20 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 30 °С до тих пір, поки не реєстрували закінчення реакції циклізації. Реакційну суміш промивали водою та органічний шар відділяли, сушили, концентрували та очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 4-2.

Стадія В

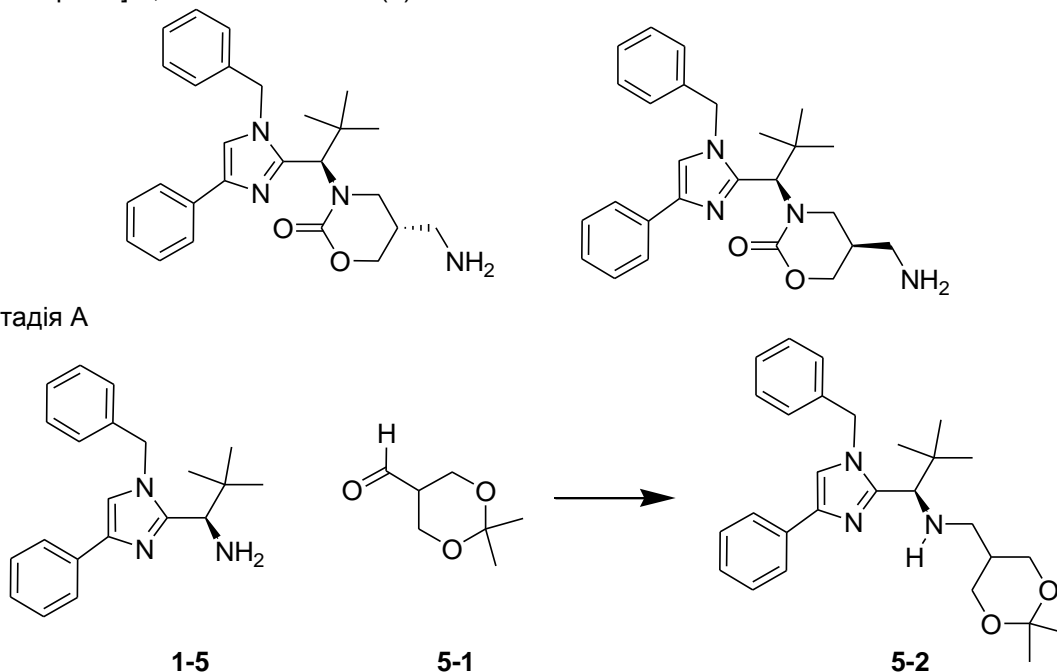
До розчину фталамиду 4-2 (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукану сполуку 3; МН+439,2.

## Приклад 5

(5S)-5-(Амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он (4) та (5R)-5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он (5)

5

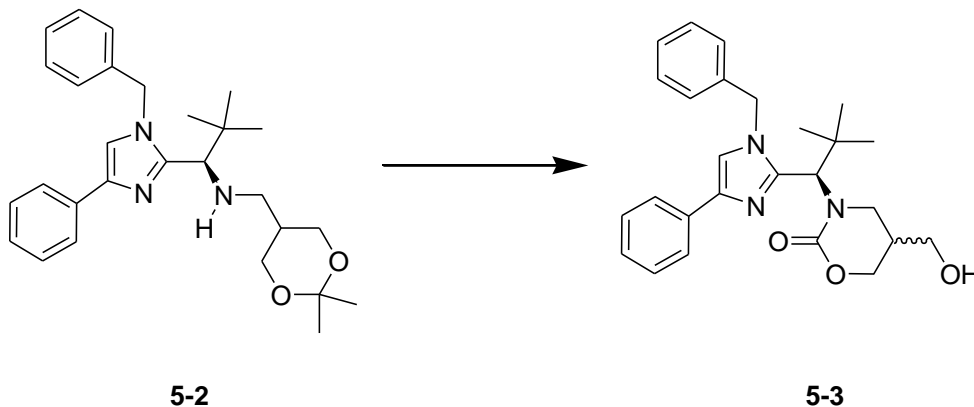
## Стадія А



10

До розчину аміну 1-5 та альдегіду 5-1 (1,1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі порціями додавали триацетоксиборогідрид натрію (5 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин та реакцію зупиняли водою. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Отриманий залишок очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 5-2.

## Стадія В

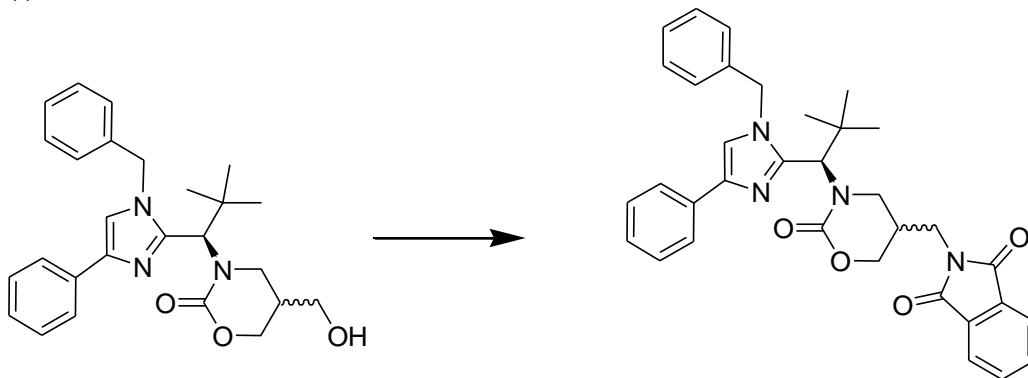


15

До розчину аміну 5-2 (1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали розчин фосгену (1,1 екв.), потім додавали триетиламін (20 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 30 °C до тих пір, поки не реєстрували закінчення реакції циклізації. Реакційну суміш промивали водою та органічний шар відділяли, сушили, концентрували та очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 5-3.

20

## Стадія С



5-3

5-4

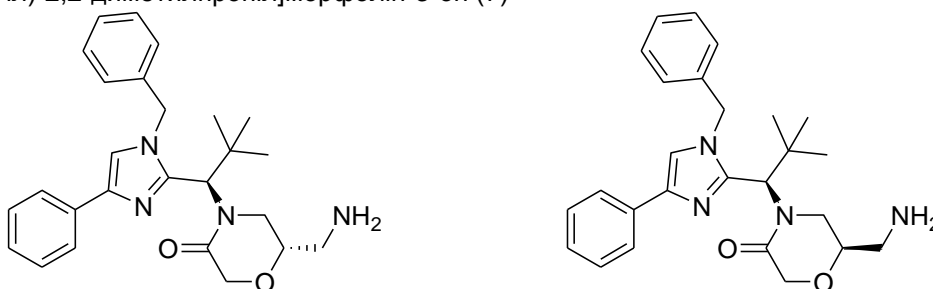
До розчину спирту 5-3 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.), потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при  $40^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 5-4.

## Стадія D

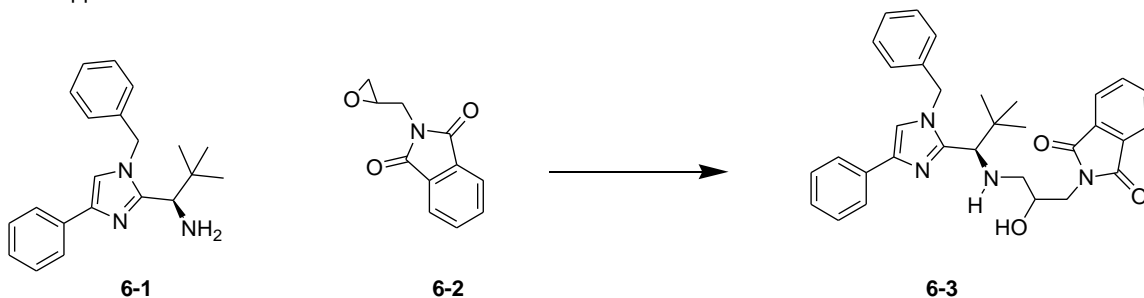
До розчину фталамиду 5-4 (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$ . Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукані сполуки 4 та 5;  $\text{MH}+433,2$ .

## Приклад 6

(6S)-6-(Амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он (6) та (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он (7)



## Стадія А



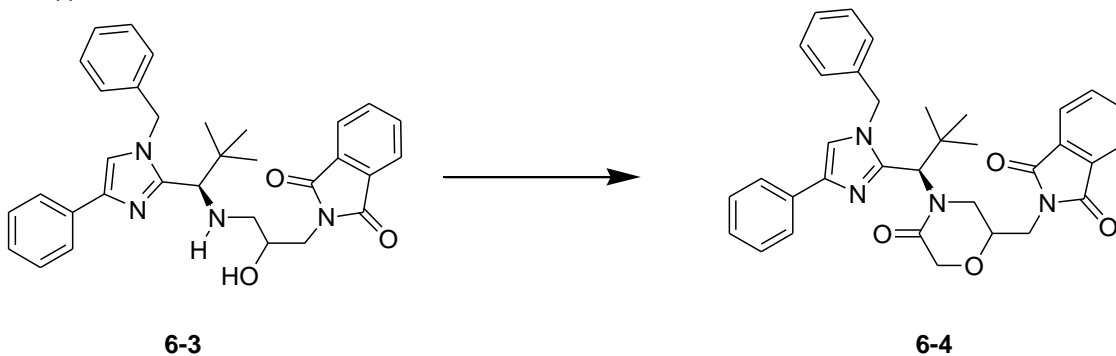
6-1

6-2

6-3

До розчину аміну 6-1 (1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали епоксид 6-2 (1 екв.), потім додавали  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (1 екв.). Реакційну суміш нагрівали при  $40^\circ\text{C}$  впродовж 14 год. Після закінчення реакції додавали EtOAc, потім суміш промивали водою (2×). Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 6-3.

## Стадія В



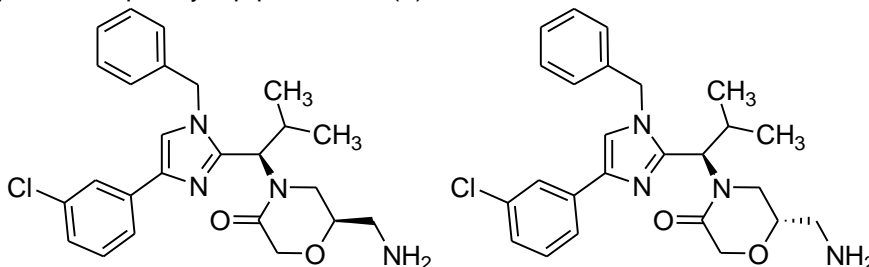
До розчину аміну 6-3 (1 екв.) в метиленхлориді при 0 °С додавали триетиламін (3 екв.), потім додавали хлорацетилхлорид (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували проміжний амід. До розчину амід у ДМФА додавали CsCO<sub>3</sub> (1 екв.) та ТБАЙ (тетрабутиламоніййодид) (каталітична кількість). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 5 год. та після закінчення реакції її зупиняли шляхом додавання бікарбонату натрію (насичений водний розчин), потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 6-4.

## Стадія С

До розчину фталамід 6-4 (1 екв.) в EtOH додавали гідразин (25 екв.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукані сполуки 6 та 7; МН+433,2.

## Приклад 7

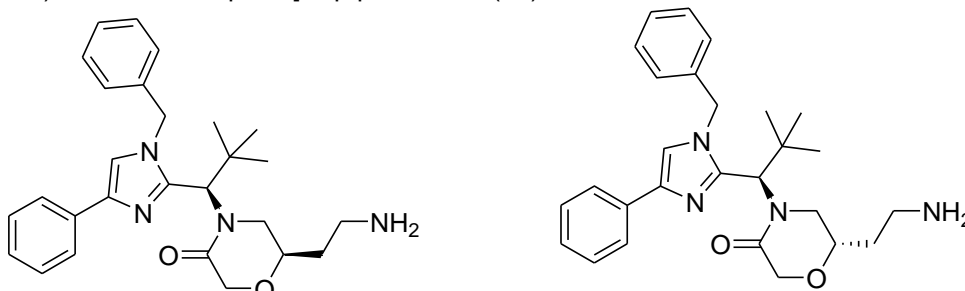
(6R)-6-(Амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл]морфолін-3-он (8) та (6S)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл]морфолін-3-он (9)



Сполуки 8 та 9 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 6; МН+453,2

## Приклад 8

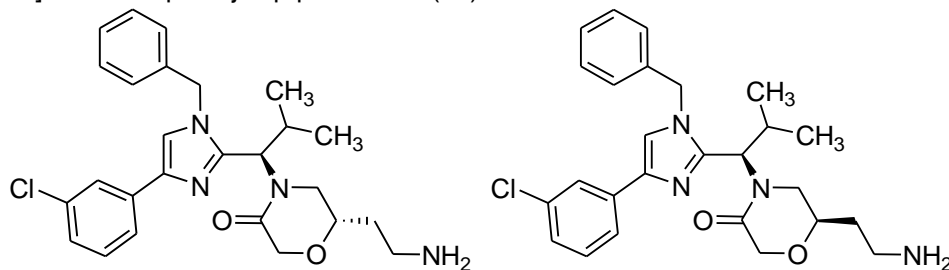
(6R)-6-(2-Аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он (10) та (6S)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он (11)



Сполуки 10 та 11 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 6; МН+447,3.

## Приклад 9

(6S)-6-(2-Аміноетил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл)морфолін-3-он (12) та (6R)-6-(2-аміноетил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-метилпропіл)морфолін-3-он (13)

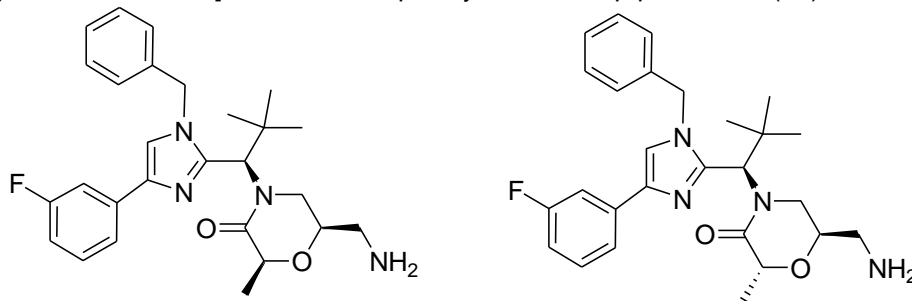


5

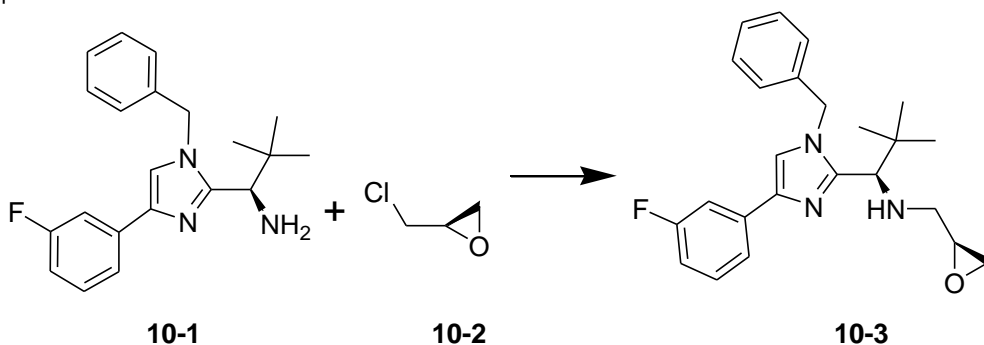
Сполуки 12 та 13 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 6;  $MH+467,2$ .

## Приклад 10

(2S, 6R)-6-(Амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-2-метилморфолін-3-он (14) та (2R, 6R)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-2-метилморфолін-3-он (15)



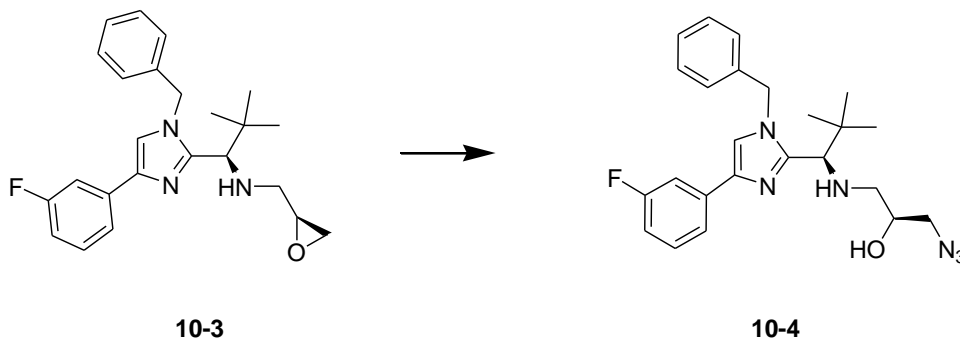
## Стадія А



15 До розчину аміну 10-1 та епіхлоргідрину 10-2 в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали  $Yb(OTf)_3$ . Реакційну суміш нагрівали при 45 °С до повного вичерпування вихідних речовин. Реакційну суміш концентрували та отриманий залишок очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 10-3.

20

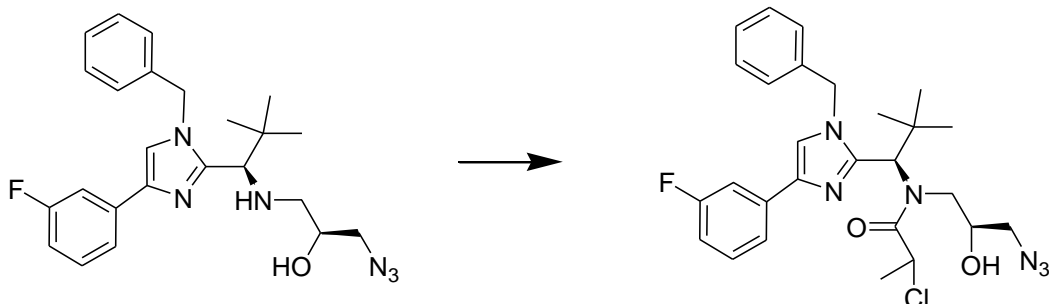
## Стадія В





До розчину аміну 10-3 (1 екв.) в MeOH при кімнатній температурі додавали  $\text{NaN}_3$  (4 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 днів та концентрували та отримували сполуку 10-4, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія С

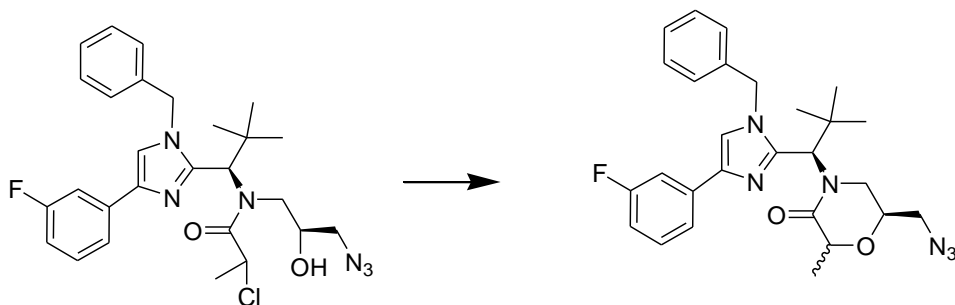


**10-4**

**10-5**

До розчину неочищеного аміну 10-4 (1 екв.) в метиленхлориді при 0 °C додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали 2-хлорпропіонілхлорид (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 10-5.

Стадія D



**10-5**

**10-6**

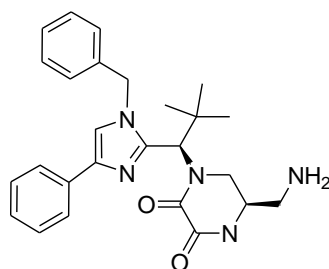
До розчину спирту 10-5 в ДМФА додавали  $\text{CsCO}_3$  (1 екв.) та ТБАЙ (каталітична кількість). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 5 год. та після закінчення реакції її зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 10-6.

Стадія E

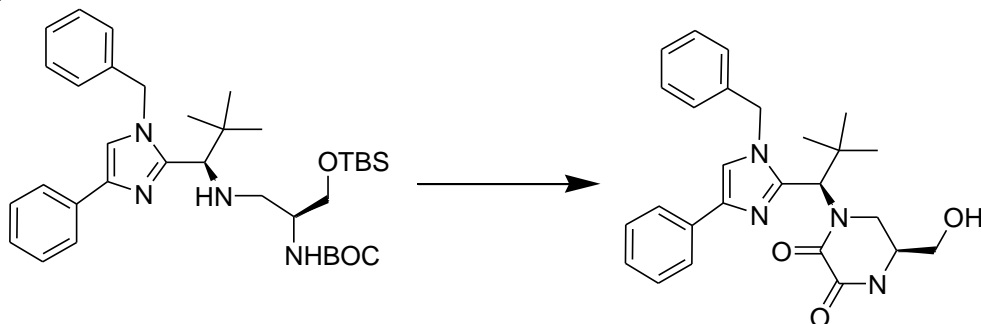
До розчину азиду 10-6 в суміші ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  при кімнатній температурі додавали трифенілфосфін. Реакційну суміш нагрівали при 40 °C впродовж 14 год., після чого додавали ТФК (10 екв.) та реакційну суміш нагрівали при 40 °C впродовж ще 1 год., потім при 80 °C впродовж 1 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та суміш обробляли розчином  $\text{LiOH}$  в суміші ацетонітрил/вода. Цю реакційну суміш обробляли ультразвуком впродовж 10 хвил. та потім фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукані продукти 14 та 15;  $\text{MH}+465,3$ .

Приклад 11a

(5R)-5-(Амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон (16)



Стадія А

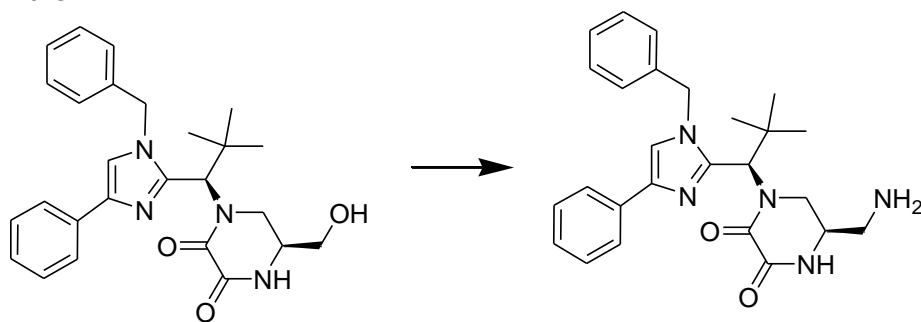


11-1

11-2

До розчину аміну 11-1, отриманого так, як описано в прикладі 13, в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали оксалілхлорид (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного вичерпування вихідних речовин. Після цього реакційну суміш промивали водою та органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Отриману неочищену речовину обробляли 50 % розчином ТФК в метиленхлориді та нагрівали при 40 °С до закінчення реакції циклізації. Потім реакційну суміш концентрували та неочищене масло розчиняли в ТГФ та обробляли за допомогою ТБАФ (тетрабутиламонійфторид) (2,5 екв.; 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С та після закінчення реакції відщеплення захисної групи суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 11-2.

Стадії В та С

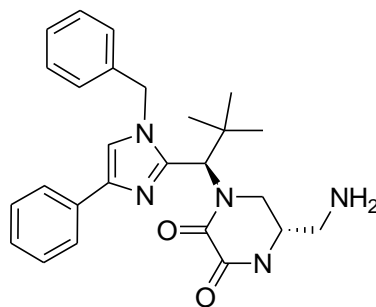


11-2

До розчину спирту 11-2 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.), потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Потім до розчину фталаміду (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 16; МН+446,2.

Приклад 11b

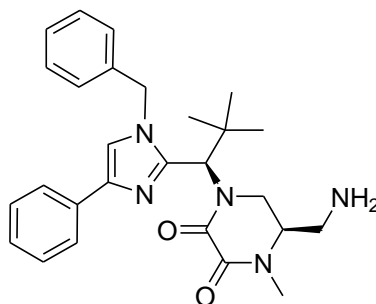
(5S)-5-(Амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон (17)



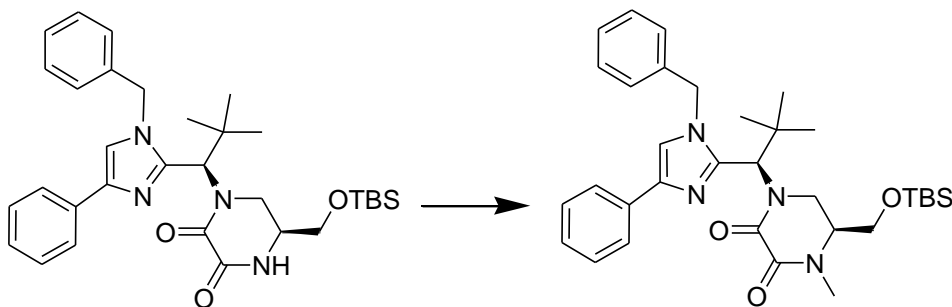
Отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 11а, але використовуючи як вихідну речовину метиловий ефір Вос-D-серіну; МН+446,2.

Приклад 12

- 5 (5R)-5-(Амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-4-метилпіперазин-2,3-діон (18)



Стадія А

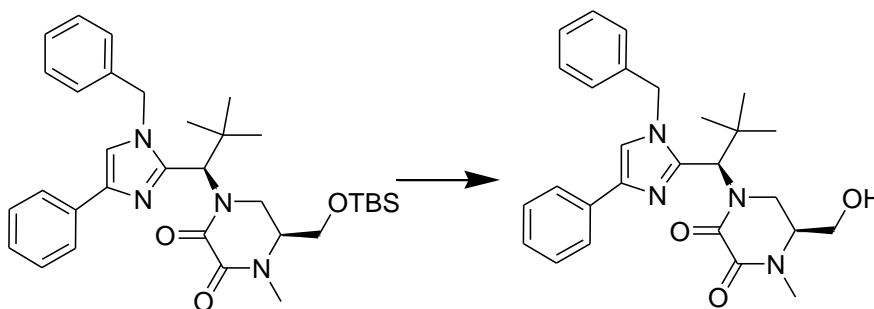


12-1

12-2

- 10 До суспензії  $\text{CsCO}_3$  (3 екв.) в діоксані при кімнатній температурі додавали амід 12-1, отриманий так, як описано в прикладі 11, та реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвил. Потім додавали метилйодид та потім суміш перемішували впродовж 1 год. Реакцію зупиняли водою та органічні шари відділяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 12-2.

15 Стадія В



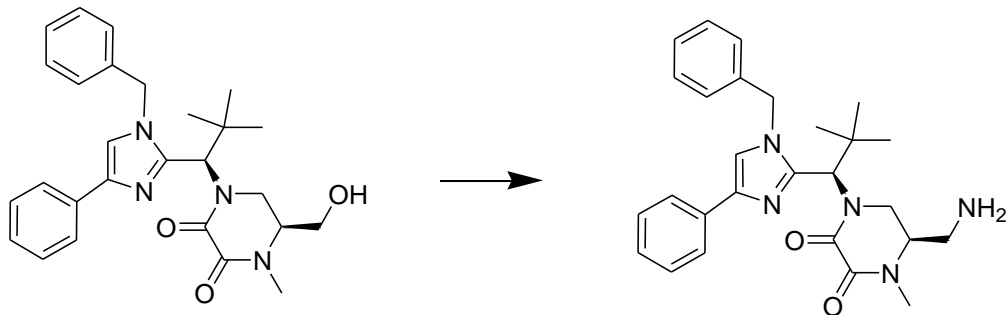
12-2

12-3

Спирт 12-2 розчиняли в ТГФ та обробляли за допомогою ТБАФ (2,5 екв., 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С та після закінчення реакції відщеплення захисної групи

суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 12-3.

Стадії С та D



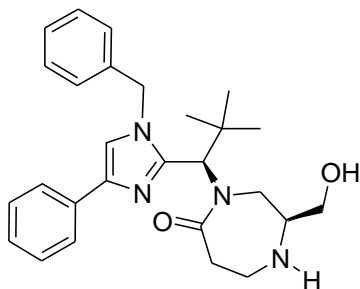
**12-3**

**18**

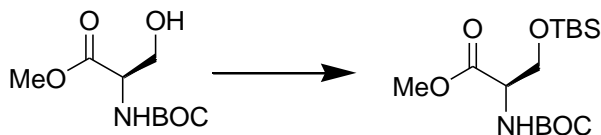
- 5 До розчину спирту 12-3 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.) потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. До розчину
- 10 фталамиду (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукану сполуку 18; МН+460,3.

Приклад 13

- 15 (2S)-4-[(1R)-1-(1-Бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-2-(гідроксиметил)-1,4-діазепан-5-он (19)



Стадія А

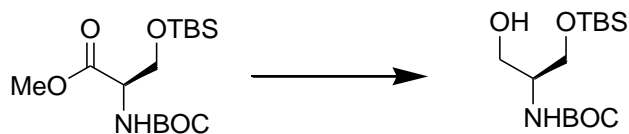


**13-1**

**13-2**

- 20 До розчину спирту 13-1 (1 екв.) в ДМФА додавали триетиламін (3 екв.), ДМАП (0,2 екв.) та TBDMSCl (трет-бутилдиметилсилілхлорид) (2,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. та після закінчення реакції її зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували.
- 25 Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 13-2.

Стадія В

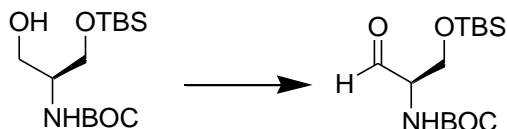


**13-2**

**13-3**

До розчину метилового ефіру BOC-L-серіну 13-2 в толуолі при 0 °С додавали ДІБАЛ-Н (3 екв. 2,5 М розчина в толуолі). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури та перемішували до тих пір, поки не реєстрували закінчення реакції. Потім реакційну суміш обробляли метанолом та концентрували. До цього залишку додавали 2М насичений водний розчин тартрату натрію-калію та суміш енергійно перемішували впродовж 30 хвил. Отриманий залишок піддавали розподіленню між EtOAc та водою, шари розділяли та водний шар 3 рази екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 13-3.

Стадія С

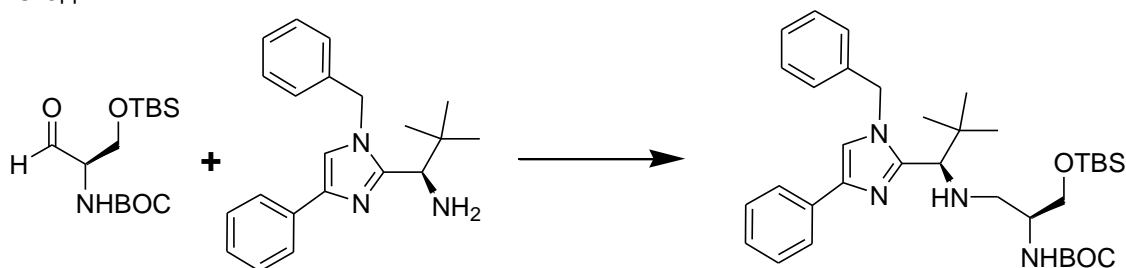


13-3

13-4

До розчину оксалілхлориду (1,4 екв.) в безводному метиленхлориді при -78 °С додавали ДМСО (2,2 екв.), потім суміш перемішували впродовж 10 хвил. Потім по краплям додавали розчин спирту 13-3 (1 екв.) в метиленхлориді та реакції давали проходити впродовж 5 хвил. Повільно додавали триетиламін (5 екв.) та після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 10 хвил., потім при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Після закінчення перетворення реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 13-4.

Стадія D



13-4

1-5

13-5

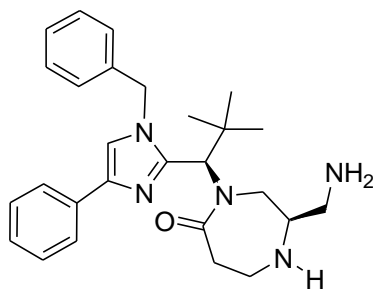
До розчину альдегіду 13-4 та аміну 1-5 (1,1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі порціями додавали триацетоксиборогідрід натрію (5 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 год. та реакцію зупиняли водою. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Отриманий залишок очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 13-5.

Стадія E

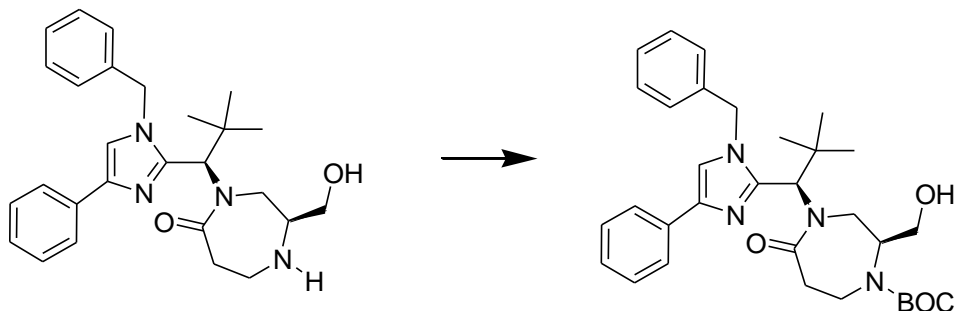
До розчину аміну 13-5 в метиленхлориді при кімнатній температурі додавали триетиламін (5 екв.), потім при кімнатній температурі додавали акрилоїлхлорид (3,3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного вичерпування вихідних речовин. Після цього реакційну суміш промивали водою та органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Отриману неочищену речовину обробляли 50 % розчином ТФК в метиленхлориді та нагрівали при 40 °С до закінчення реакції циклізації. Потім реакційну суміш концентрували та неочищене масло розчиняли в ТГФ та обробляли за допомогою ТБАФ (2,5 екв., 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С та після закінчення реакції відщеплення захисної групи суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 19; МН+447,3.

Приклад 14

(2R)-2-(Амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-5-он (20)

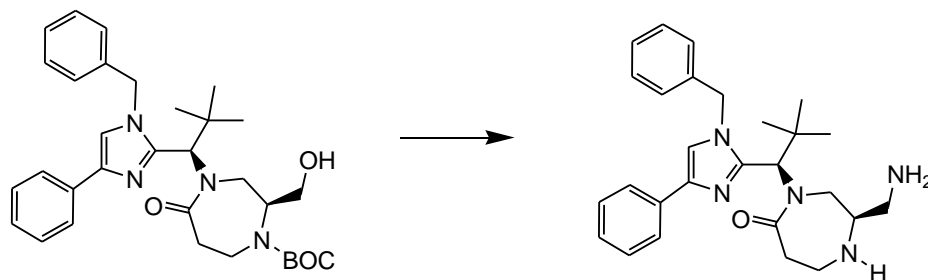


Стадія А

**14-1****14-2**

- 5 До розчину аміну 14-1, отриманого так, як описано в прикладі 13, в MeOH додавали BOC-ангідрид (1,2 екв.), потім при 0 °C додавали триетиламін (3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного вичерпування вихідних речовин. Реакційну суміш концентрували та отриманий залишок очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 14-2.

Стадія В

**14-2****20**

10

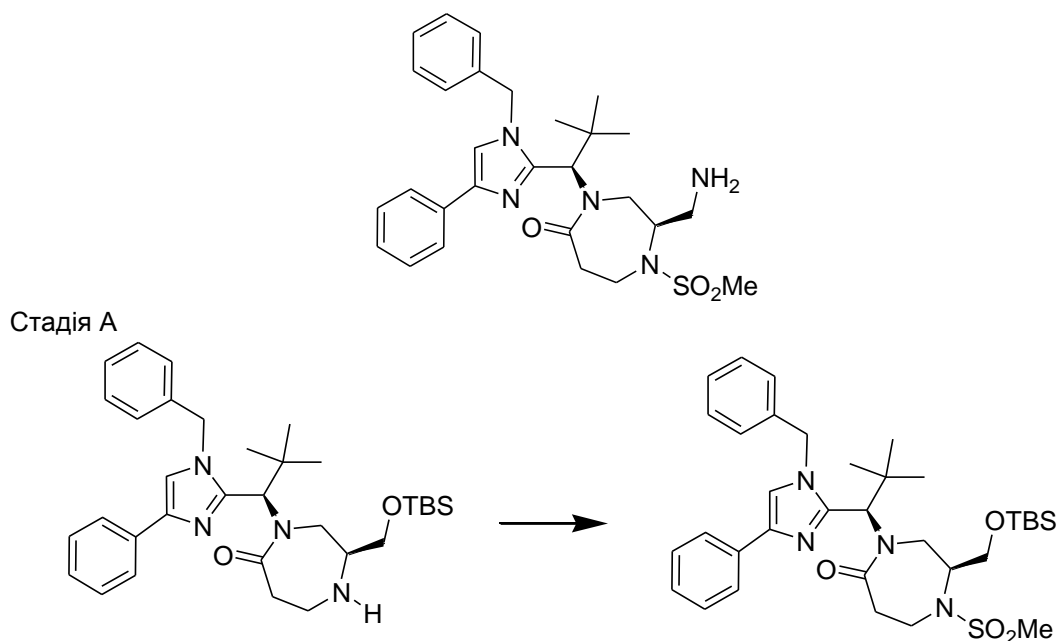
15

20

До розчину спирту 14-2 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.), потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °C впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. До розчину фталаміду (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідазин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло розчиняли в 20 % розчині ТФК в метиленхлориді та нагрівали при 40 °C до повного закінчення реакції відщеплення захисної групи. Потім реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 20; МН+446,3.

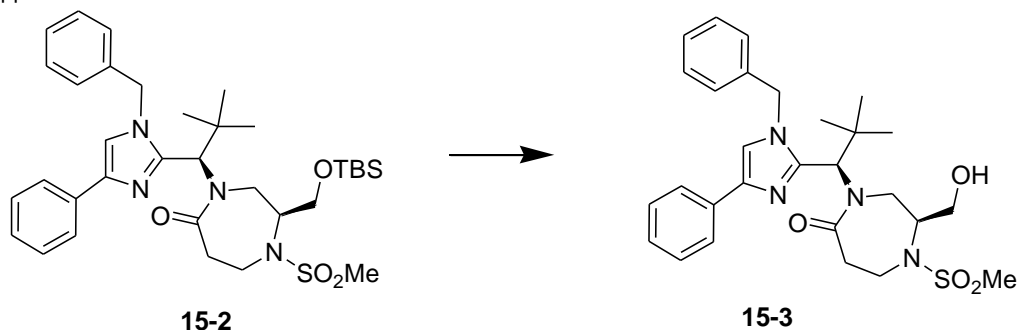
Приклад 15

(2R)-2-(Амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-5-он (21)



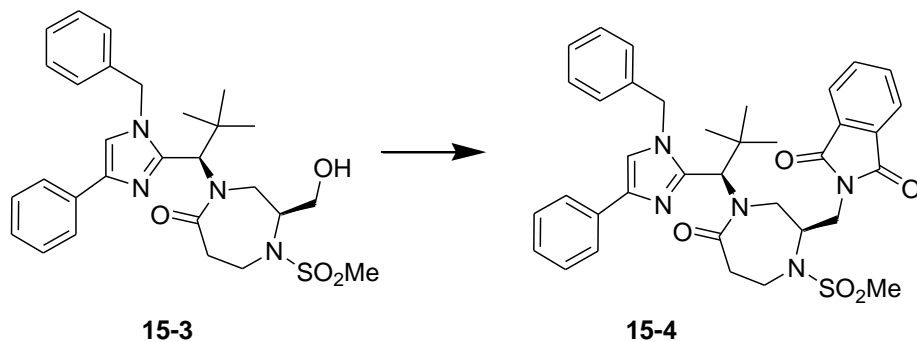
До розчину аміну 15-1 (1 екв.), отриманого так, як описано в прикладі 13, в метиленхлориді при 0 °С додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали метансульфонілхлорид (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 15-2.

Стадія В



Сульфонамід 15-2 розчиняли в ТГФ та обробляли за допомогою ТБАФ (2,5 екв., 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С та після закінчення реакції відщеплення захисної групи суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 15-3.

Стадія С



До розчину спирту 15-3 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.) потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної

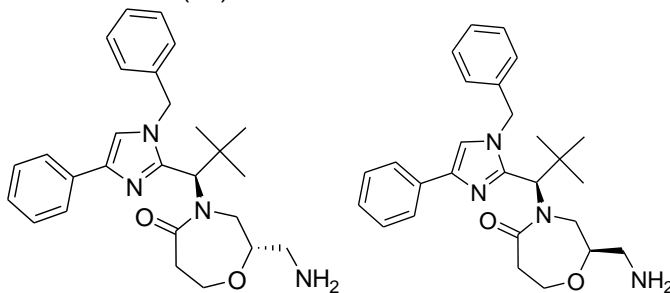
суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 15-4.

5 Стадія D

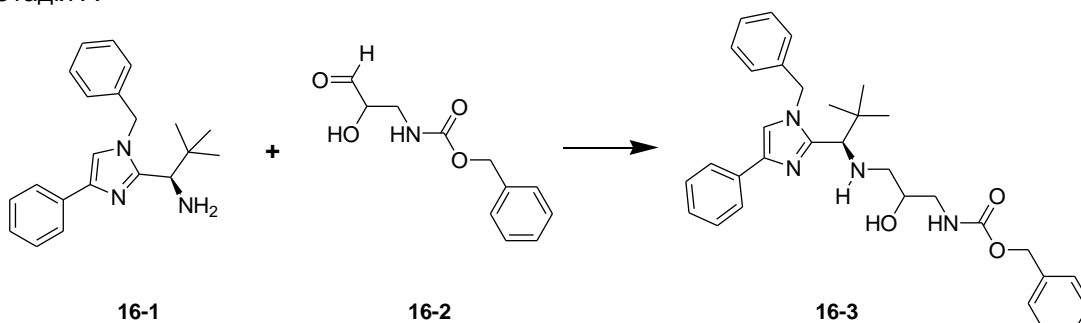
До розчину фталамиду 15-4 (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідразин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 21; МН+524,3.

10 Приклад 16

(2S)-2-(Амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он (22) та (2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он (23)



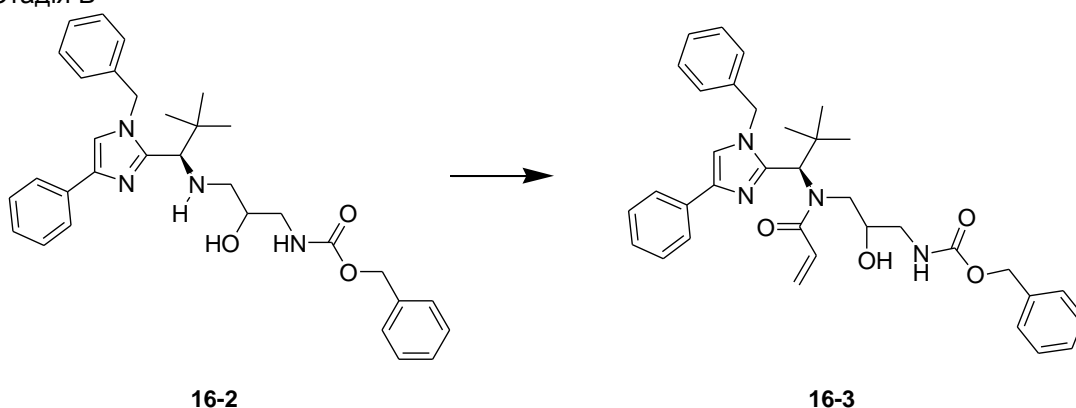
15 Стадія А



До розчину аміну 16-1 та альдегіду 16-2 (1,1 екв.) в метиленхлориді при кімнатній температурі порціями додавали триацетоксиборогідрид натрію (5 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 год. та реакцію зупиняли водою. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Отриманий залишок очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 16-3.

20

Стадія В



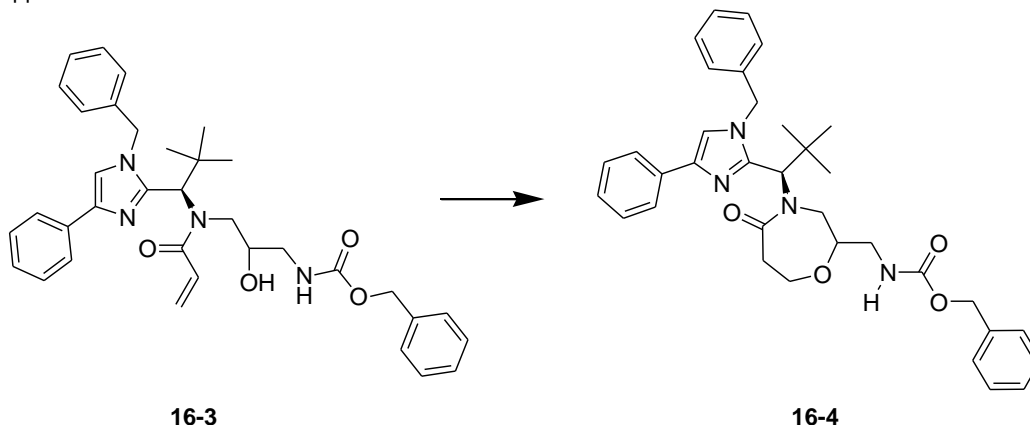
До розчину аміну 16-2 (1 екв.) в метиленхлориді при 0 °С додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали акрилоїлхлорид (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 16-3.

25

30

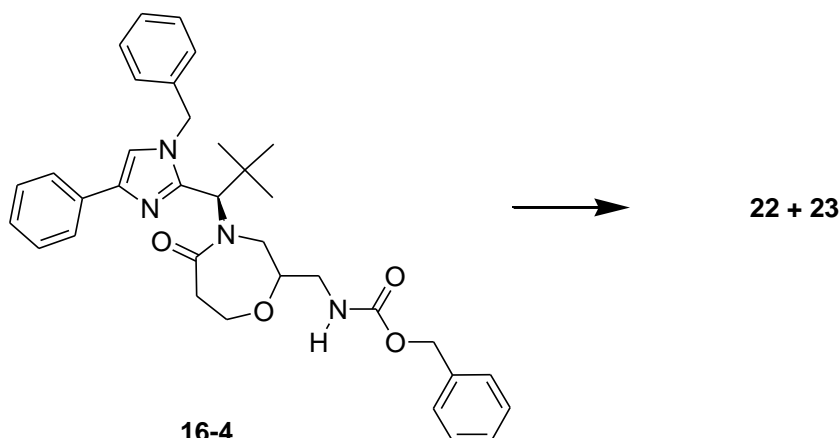


## Стадія С



До розчину аміду 16-3 в ТГФ при кімнатній температурі додавали трифторацетат ртуті(II) (1 екв.) та реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до 0 °C та обробляли 2 н. розчином NaOH (2 екв.), потім за допомогою NaBH<sub>4</sub> (0,6 екв. 0,5 н. розчину в 2 н. розчині NaOH). Реакційну суміш перемішували до тих пір, поки не реєстрували повне перетворення, та потім суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою. Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 16-4.

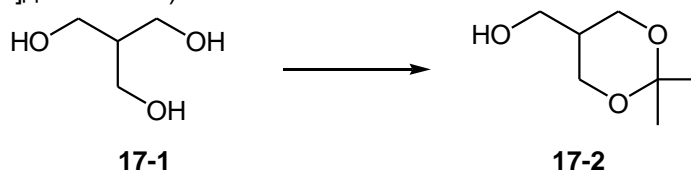
## Стадія D



До розчину аміду 16-4 в EtOH при кімнатній температурі додавали Pd/C (0,5 екв.). Через суміш впродовж 10 хвил. пропускали водень та реакційну суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> впродовж 3 год. Після цього реакційну суміш фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуки 22 та 23; МН+447,3.

## Приклад 17

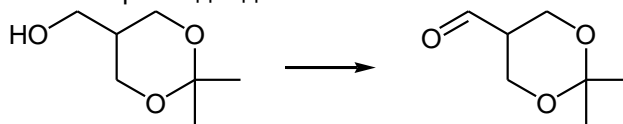
(2,2-Диметил-[1,3]діоксан-5-іл)-метанол



Триол 17-1 (1 екв.) розчиняли в ДМФА з одержанням розчину концентрації, приблизно рівної 0,5 М, та додавали 2,2-диметоксипропан (1,16 екв.) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,03 екв.). Розчин перемішували впродовж одного або декількох днів та реакцію зупиняли за допомогою TEA (0,5 екв.). У вакуумі видаляли як можна більшу кількість розчинника та сполуку 17-2 очищали шляхом перегонки у вакуумі.

## Приклад 18

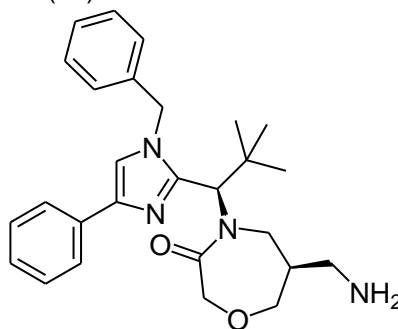
2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-карбальдегід

**18-1****18-2**

Оксалілхлорид (1,4 екв.) розчиняли в ДХМ в атмосфері  $N_2$ , потім суміш охолоджували до -78 °С. По краплям додавали ДМСО (2,2 екв.). Цей розчин перемішували впродовж приблизно 10 хвил., потім сполуку 18-1 (1 екв.) розчиняли в додатковій кількості ДХМ для одержання розчину загальної концентрації, рівної 0,2 М. Після витримання суміші впродовж 5 хвил. додавали TEA (5 екв.). Цю суміш перемішували при -78 °С впродовж 10 хвил., потім при кімнатній температурі впродовж ще 10 хвил. За протіканням реакції краще всього було слідувати за допомогою ТШХ, використовуючи як проявляючий розчинник суміш гексану та етилацетату у співвідношенні 1:1, та візуалізацію проводили барвником МЦА. Реакційну суміш, що містить сполуку 18-2, використовували без додаткової обробки.

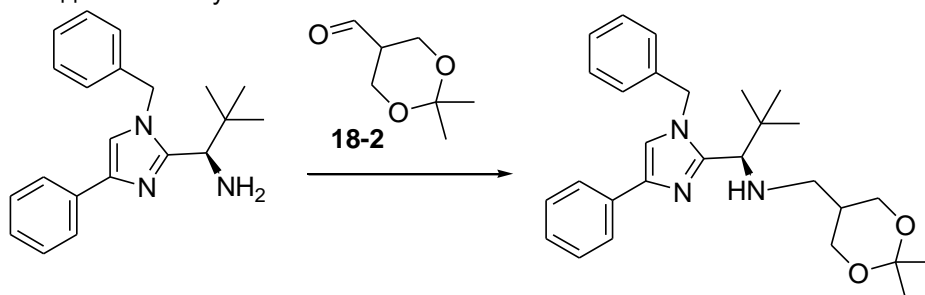
## Приклад 19

(6S)-6-(Амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он (24) та (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он (25)



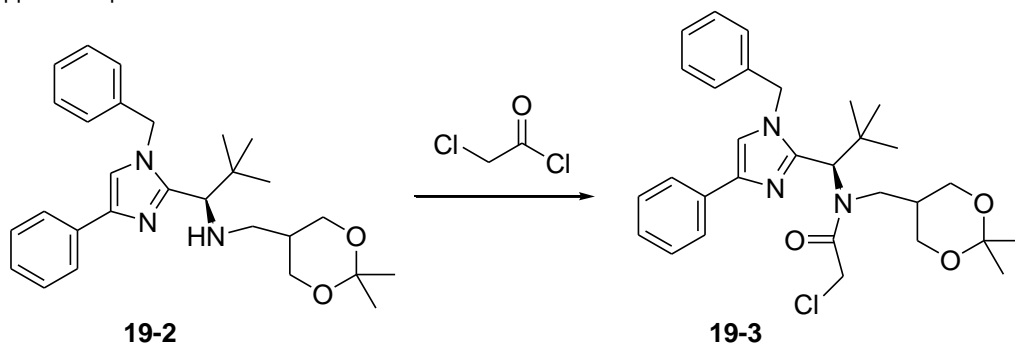
(R)-6-(Амінометил)-4-((R)-1-(1-бензил-3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-2,2-диметилпропіл)-1,4-оксазепан-3-он

Стадія А: Відновне амінування

**19-1****19-2**

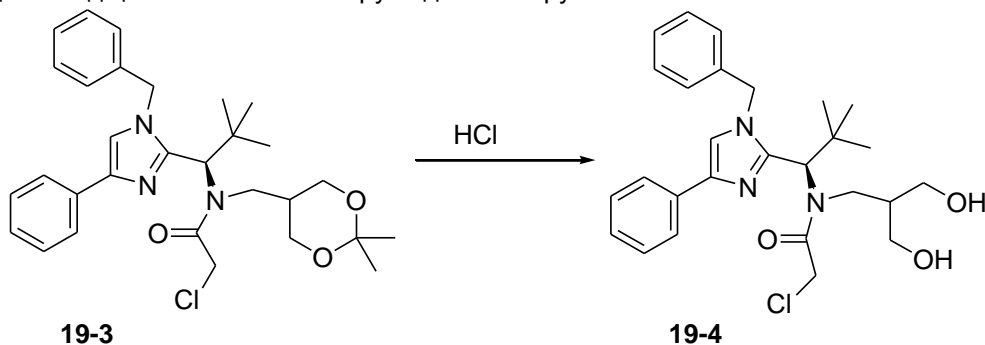
Амін 19-1 (1 екв.) розчиняли в ДХМ та додавали до альдегіду 18-2 для одержання розчину з повною концентрацією, рівною 0,1-0,15 М. Через 5 хвил. реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали  $Na(OAc)_3BH$  (1,5 екв.) та льодяну оцтову кислоту (1 екв.). За закінченням реакції слідували за допомогою РХМС. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та потім 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. На кінець продукт сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі.

## Стадія В: Ацетилювання



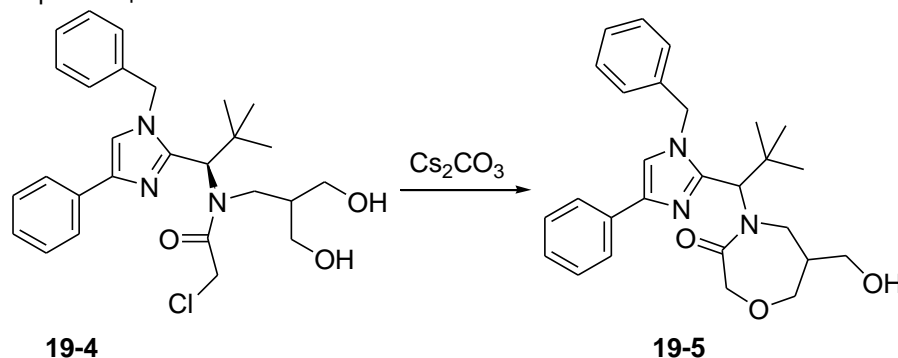
Амін 19-2 розчиняли в ДХМ та отримували 0,2 М розчин та його охолоджували до 0 °С. Повільно додавали ТЕА (5 екв.) та перемішували впродовж 5 хвил. По краплях додавали хлорацетилхлорид (3 екв.). Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та потім 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Продукт 19-3 очищали за допомогою хроматографії, використовуючи градієнтний режим 0-70 % етилацетату в гексані.

## Стадія С: Відщеплення захисної групи діольної групи



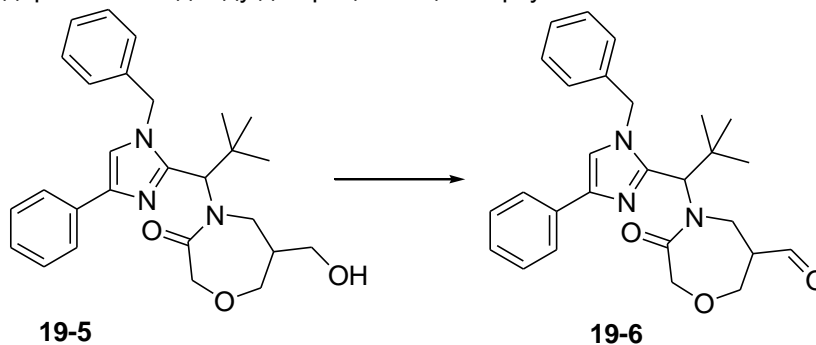
Хлорид 19-3 розчиняли в ацетонітрилі та суміш охолоджували до 0 °С. По краплях додавали 3 н. розчин HCl та за проходженням реакції сліdkували за допомогою РХМС, потім повторно додавали HCl до повного закінчення реакції відщеплення захисної групи. Розчин концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом та 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. На кінець продукт 19-4 сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі.

## Стадія D: Циклізація



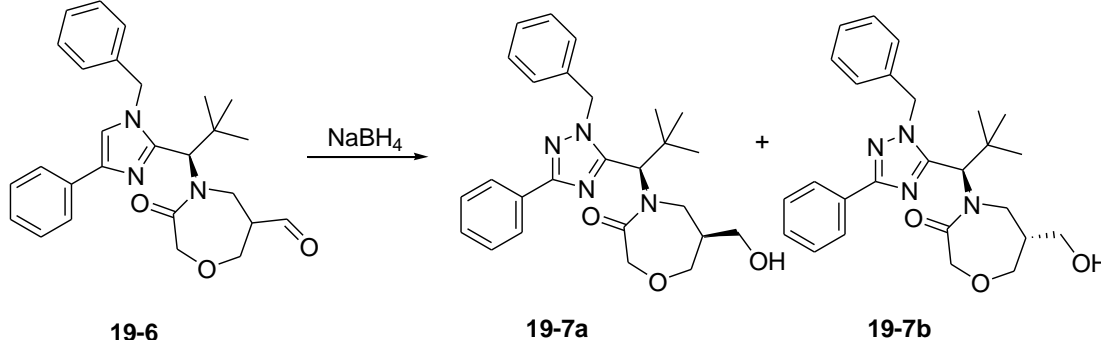
Спирт 19-4 з відщепленою захисної групою розчиняли в ДМФА та отримували 0,1 М розчин. Додавали 1 екв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та каталітичну кількість ТБАЙ. Реакційну суміш нагрівали приблизно при 40-55 °С впродовж 4-6 год. Після закінчення реакції суміш концентрували у вакуумі, розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Шар, що містить EtOAc, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії, використовуючи градієнтний режим 0-75 % етилацетату в гексані, та отримували сполуку 19-5.

Стадія Е. Одержання альдегіду для рацемізації спирту



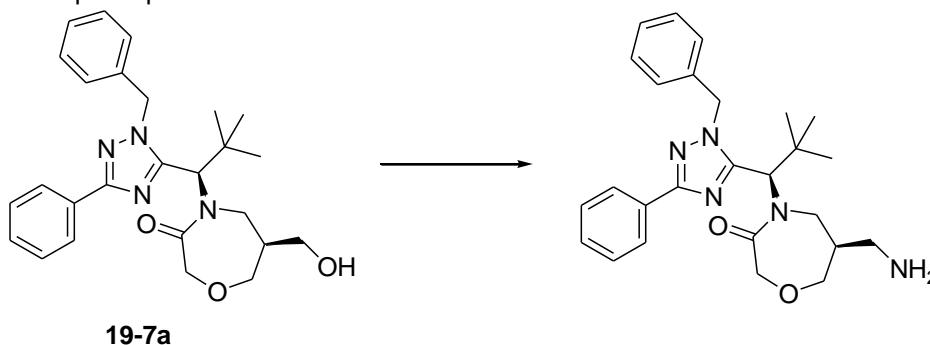
Оксалілхлорид (1,4 екв.) розчиняли в ДХМ в атмосфері  $N_2$ , потім суміш охолоджували до  $-78^\circ C$ . По краплях додавали ДМСО (2,2 екв.). Цей розчин перемішували впродовж приблизно 10 хвил., потім спирт 19-5 (1 екв.) розчиняли в додатковій кількості ДХМ для одержання розчину повної концентрації, рівної 0,2 М. Після проведення реакції впродовж 5 хвил. додавали ТЕА (5 екв.). Цю суміш перемішували при  $-78^\circ C$  впродовж 10 хвил., потім при кімнатній температурі впродовж ще 10 хвил. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. На кінець продукт 19-6 сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли у вакуумі.

Стадія F: Перетворення в спирти (R)- та (S)-конфігурацій



Альдегід 19-6 розчиняли в метанолі та отримували 0,2 М розчин та його охолоджували до  $0^\circ C$ . Додавали борогідрид натрію (1,5 екв.) та реакційну суміш витримували впродовж проміжку часу, рівного від 5 до 10 хвил. Розчин концентрували у вакуумі, розбавляли за допомогою EtOAc та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Шар, що містить EtOAc, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії. На цій стадії два діастереоізомери спирту розділяли за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою.

Стадія G: Перетворення в амін



До кожного з двох розділених діастереоізомерів спирту, розчинених в сухому ТГФ, додавали 5 екв. зв'язаного зі смолою  $PPh_3$ , 5 екв. фталіміду та 5 екв. ДІАД. Реакційну суміш нагрівали приблизно при  $55^\circ C$  впродовж 30 хвил. Після закінчення перетворення у фталімідні похідні реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Шар, що містить EtOAc, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  та концентрували у вакуумі та очищали за допомогою ВЕРХ. Очищені фталімідні похідні вводили в кінцеву стадію, реакцію відщеплення захисної групи, з 2М розчином  $MeNH_2$  в метанолі (використовували як розчинник) при  $60^\circ C$  впродовж приблизно 1 години. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою; МН+447,3.

Приклад 20

(6R)-6-(Амінометил)-4-((1R)-1-[1-(3,5-дифторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-1,4-оксазепан-3-он (26)

Сполуку 26 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 19; МН+501,2.

5 Приклад 21

(6R)-6-(Амінометил)-4-((1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-1,4-оксазепан-3-он (27)

Сполуку 27 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 19; МН+465,3.

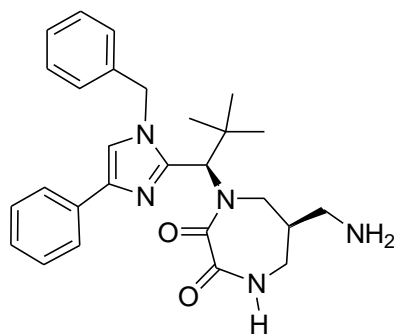
Приклад 22

10 (6R)-6-(Амінометил)-4-((1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-1,4-оксазепан-3-он (28) та (6S)-6-(амінометил)-4-((1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл)-1,4-оксазепан-3-он (29)

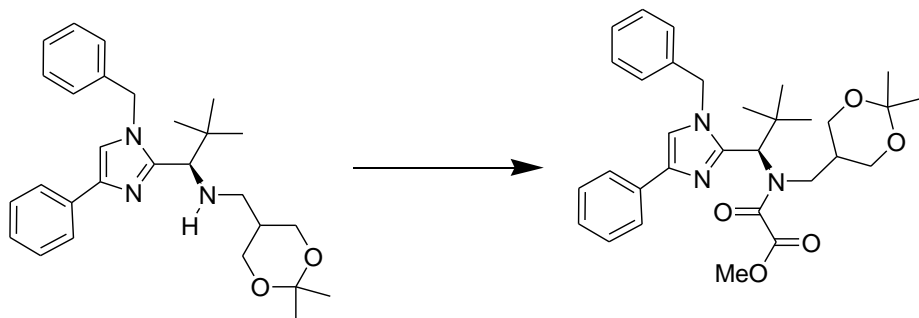
Сполуки 28 та 29 отримували за методикою, подібною до використаної в прикладі 19; МН+483,2.

15 Приклад 23

(6S)-6-(Амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-2,3-діон (30)



Стадія А



19-2

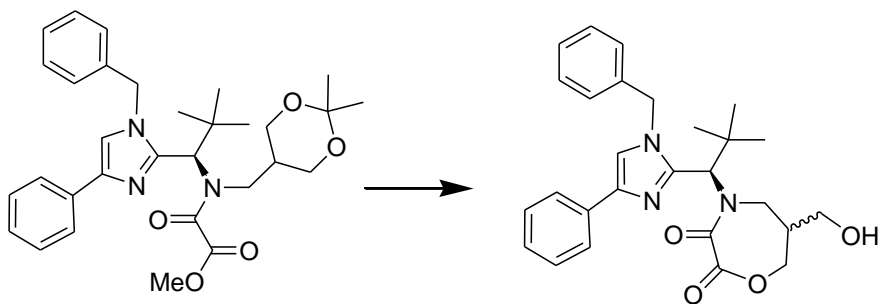
23-1

20

До розчину аміну 19-2 (1 екв.) в метиленхлориді при 0 °С додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали метил-2-хлор-2-оксоацетат (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 23-1.

25

Стадія В

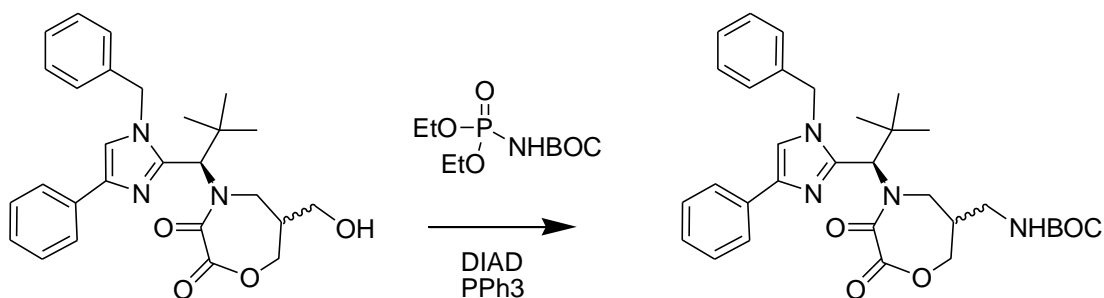


23-1

23-2

До розчину аміду 23-1 в ацетонітрилі (1 екв.) при 0 °С по краплях додавали HCl (3 н. водний розчин) (15 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та після закінчення перетворення реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та 3 рази промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан, та отримували діол, який потім очищали, суспендували в ДМФА та обробляли за допомогою CsCO<sub>3</sub> (1 екв.) та ТБАЙ (каталітична кількість). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 5 год. та після закінчення реакції її зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 23-2.

Стадія С

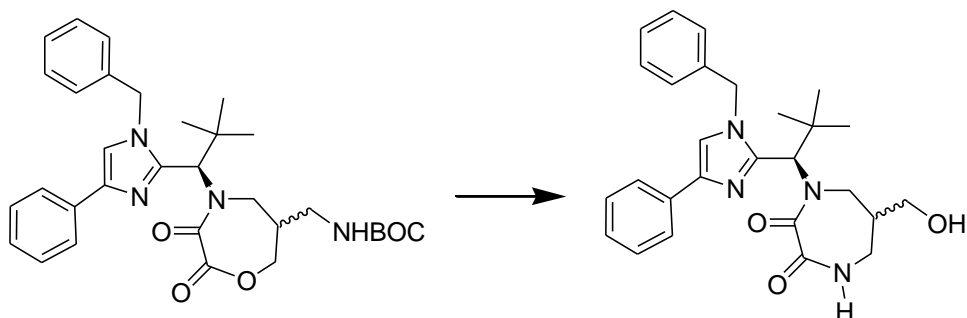


**23-2**

**23-3**

До розчину спирту 23-2 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою PPh<sub>3</sub> (2 екв.), потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до цієї реакційної суміші додавали N-BOC-фосфонат (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 23-3.

Стадія D

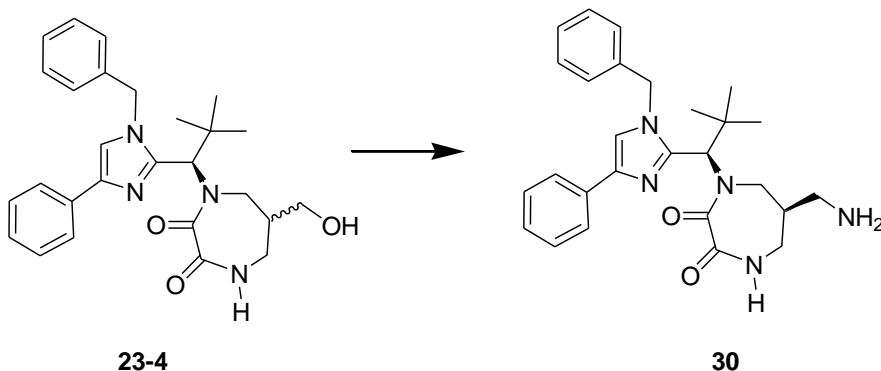


**23-3**

**23-4**

Розчин аміду 23-3 в 20 % розчині HCl в бензолі перемішували при кімнатній температурі. Після закінчення перетворення реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою. Органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували сполуку 23-4.

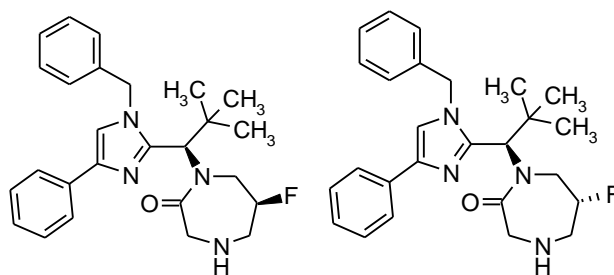
Стадія Е



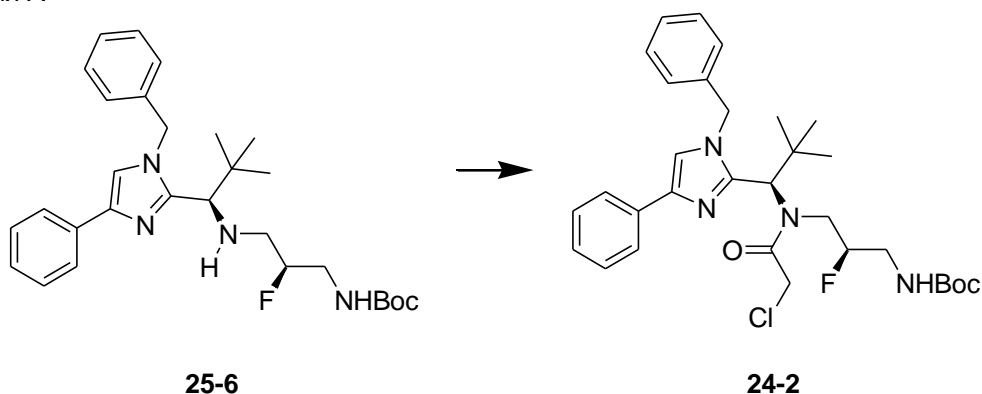
До розчину спирту 23-4 (1 екв.) в ТГФ додавали зв'язаний зі смолою  $\text{PPh}_3$  (2 екв.), потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил., потім до цієї реакційної суміші додавали фталамід (2 екв.) та ДІАД (2 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С впродовж 30 хвил. та після охолодження розбавляли за допомогою EtOAc, фільтрували через шар целіту, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. До розчину отриманого фталамиду (1 екв.) в EtOH при кімнатній температурі додавали гідрозин (25 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Після закінчення реакції охолоджену реакційну суміш фільтрували та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували сполуку 30; МН+460,3.

Приклад 24

(6R)-1-[(1R)-1-(1-Бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-6-фтор-1,4-діазепан-2-он (31) та (32)

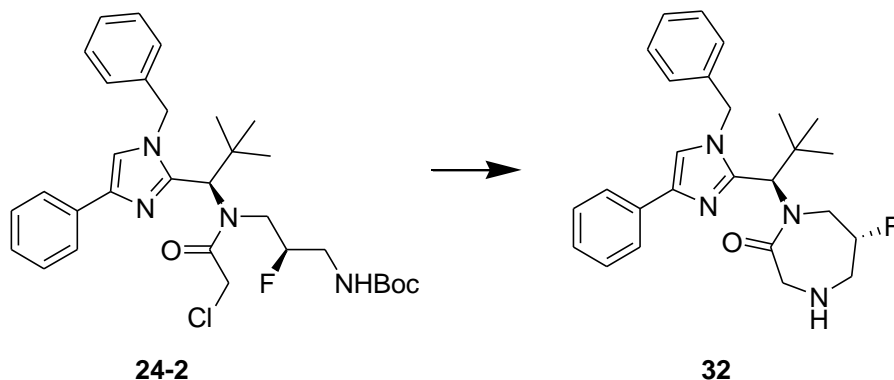


Стадія А



До розчину аміну 25-6, отриманого так, як описано в прикладі 25, в метиленхлориді при 0 °С додавали триетиламін (5 екв.), потім додавали хлорацетилхлорид (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції, після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан та отримували хлорид 24-2.

## Стадія В



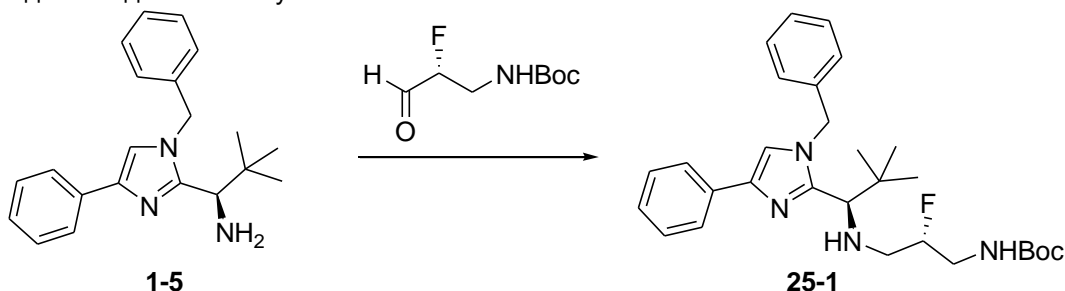
До розчину хлориду 24-2 (1 екв.) в ДМСО додавали тетразол (10 екв.) та NaOH (10 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 ч після чого реакцію зупиняли водою, потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Потім неочищену речовину обробляли 50 % розчином ТФК в метиленхлориді та після закінчення реакції суміш концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та отримували шукану сполуку 32; МН+435,2.

Інший діастереоізомер 31 отримували за аналогічною методикою з використанням як вихідну речовину іншого діастереоізомеру з фторвмісним бічним ланцюгом 24-1; МН+435,2.

## Приклад 25

Синтез трет-бутил-(S)-3-((R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіламіно)-2-фторпропілкарбамату

## Стадія Е: Відновне амінування

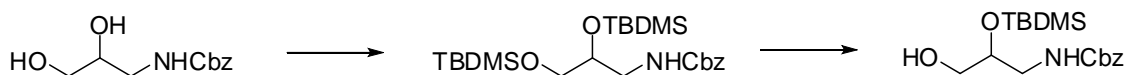


Фенілімідазол 1-5, отриманий на стадії D прикладу 1 (1 екв., 2,0 г), об'єднували з альдегідом (1,3 екв., 1,56 г) та триацетоксиборогідридом натрію (2 екв., 2,65 г) в 30 мл метиленхлориду. Потім додавали оцтову кислоту (2 екв., 0,72 мл) та реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш обробляли водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, потім насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Речовину очищали на колонці та отримували 2,15 г шуканого продукту 25-1 у вигляді білої твердої речовини.

## Приклад 26

Синтез (R)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-ону та

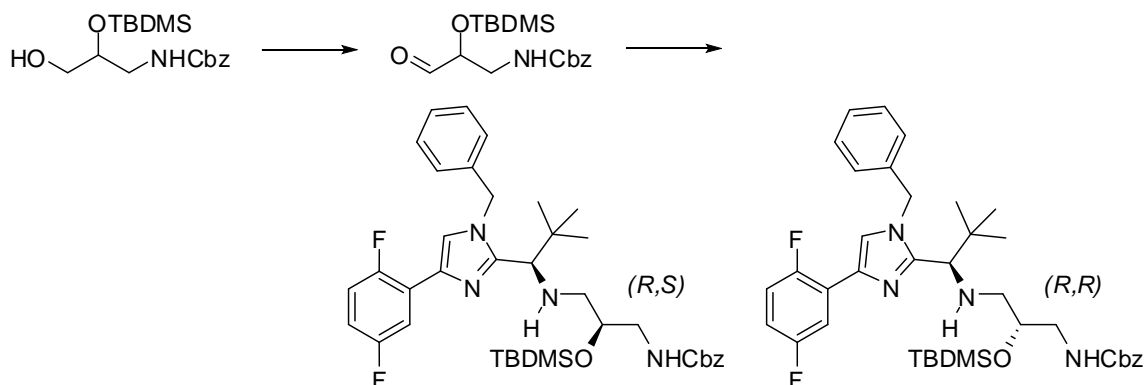
(S)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-ону



До розчину бензил-2,3-дигідроксипропілкарбаматау в ДМФА (0,1 М) при кімнатній температурі додавали TBDMSCl (2,2 екв.) та імідазол (2,5 екв.). Після перемішування впродовж 20 год. реакційну суміш обробляли за допомогою EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили та концентрували та отримували неочищений біс-силільований продукт, який розчиняли в метанолі (0,16 М), потім при 0 °С додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при тій же температурі впродовж 1,5 год. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, потім реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином.

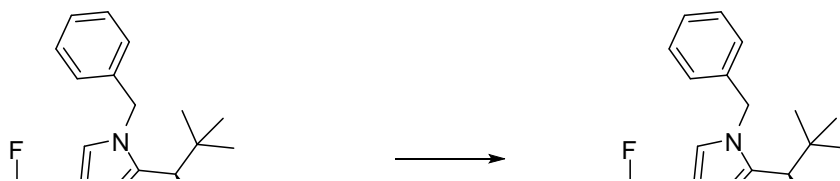


Органічний шар відділяли, сушили, концентрували та очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 0-100 % EtOAc/гексани та отримували чистий бензил-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідроксипропілкарбамат.



- 5 До розчину бензил-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідрокси-пропіл-карбамату (1,0 екв.) в дихлорметані (0,1 M) при 0 °C додавали піридин (5,0 екв.) та періодинан Деса-Мартіна (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. та реакцію зупиняли 5 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та 1,0 M водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Після перемішування впродовж 1 год. органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили та концентрували.
- 10 Неочищений альдегід при кімнатній температурі додавали до розчину (R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметил-пропан-1-аміну (1,2 екв.), отриманому по раніше описаній загальній методиці, в дихлорметані (0,2 M), до якого додавали краплю оцтової кислоти. Після перемішування впродовж 0,5 години до реакційної суміші при 0 °C додавали триацетоксиборогідрид натрію (1,5 екв.), потім суміш нагрівали при кімнатній температурі
- 15 впродовж 1 год. Після зупинки реакції насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> реакційну суміш обробляли за допомогою EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Неочищену суміш діастереоізомерів розділяли на силікагелі в градієнтному режимі при елююванні сумішшю 20 % EtOAc/гексани та отримували чисті діастереоізомери, бензил-(S)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-
- 20 диметилпропіламіно)-2-(трет-бутилдиметил-силілокси)пропілкарбамат та бензил-(R)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіламіно)-2-(трет-бутилдиметил-силілокси)-пропілкарбамат, в якому стереохімічна конфігурація атому вуглецю, зв'язаного з киснем, була задана довільно (за даними ТШХ (R, R)-діастереоізомер є більш полярним, ніж (R, S)-ізомер).

25



До розчину відповідної сполуки з захисною групою TBDMS (1,0 екв.) в ТГФ (0,1 M) при кімнатній температурі додавали ТБАФ (5 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 20

годин. Після зупинки реакції насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  реакційну суміш обробляли за допомогою  $\text{EtOAc}$ , потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Неочищений продукт очищали на силікагелі в градієнтному режимі при елюванні сумішшю 30-50 %  $\text{EtOAc}$ /гексани та отримували чистий спирт (бензил-(S)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіламіно)-2-гідроксипропілкарбамат та бензил-(R)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл-аміно)-2-гідроксипропілкарбамат).



До розчину відповідного спирту (1,0 екв.) в дихлорметані (0,3 М) при кімнатній температурі поспідовно додавали трифосген (1,5 екв.) та триетиламін (2,5 екв.). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та суміш обробляли дихлорметаном. Органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Неочищений продукт розчиняли в ацетонітрилі (0,1 М), потім додавали йодтриметилсилан (10 екв.). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  та суміш обробляли за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відділяли, сушили та концентрували. Отримане масло очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та ліофілізували та отримували шукану сполуку у вигляді солі з ТФК.

(R)-5-(Амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-он, PXMC (m/z): 455,2 ( $\text{MH}^+$ ); PX  $R_t$  (час утримання) = 3,66 хвил.

(S)-5-(Амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-он, PXMC (m/z): 455,1 ( $\text{MH}^+$ ); PX  $R_t$ =3,68 хвил.

#### Приклад 27

##### Дослідження по визначенню активності КБВ

В цьому прикладі описано типове дослідження *in vitro* по визначенню активності КБВ *in vitro*. Очищені мікротрубочки, виділені з головного мозку великої рогатої худоби, придбали у фірми Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA). Моторний домен білку КБВ людини (Ег 5, KNSL1) клонували, експресували та очищали до однорідності, що перевищує 95 %. Барвник Biomol Green придбали у фірми Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, United Kingdom). Мікротрубочки та моторний білок КБВ (тобто моторний домен КБВ) розводили в буфері для проведення аналізу (20 мМ Tris-HCl [Tris = тріс(гідроксиметиламінометан)] (pH 7,5), 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 10 мМ ДТТ та 0,25 мг/мл БСА) до кінцевої концентрації, рівної 35 мкг/мл для мікротрубочок та 45 нМ для КБВ. Потім суміш мікротрубочки/КБВ попередньо інкубували при 37 °C впродовж 10 хвил. для стимулювання зв'язування КБВ мікротрубочками.

В кожну лунку планшети для проведення досліджень (384-лункові планшети), що містить 1,25 мкл інгібітору або досліджуваної сполуки в ДМСО (або тільки ДМСО у випадку контрольних зразків) додавали 25 мкл розчину АТФ (АТФ розводили до концентрації, рівної 300 мкМ, в буфері для проведення аналізу) та 25 мкл описаного вище розчину мікротрубочки/КБВ. Планшети інкубували при КТ впродовж 1 год. Після інкубації в кожну лунку додавали 65 мкл Biomol Green (барвник на основі малахітового зеленого, за допомогою якого виявляється вивільнення неорганічного фосфату). Планшети інкубували впродовж ще 5-10 хвил., потім

визначали поглинання при 630 нм за допомогою приладу для зчитування планшетів Victor II. Інтенсивність поглинання при 630 нм відповідає ступеню активності КБВ у зразках. Потім значення  $IC_{50}$  для кожного інгібітору або досліджуваної сполуки визначали за зменшенням поглинання при 630 нм для кожної концентрації з використанням нелінійної регресії та програмного забезпечення для обробки даних XLFit для Excel або Prism, що випускається фірмою GraphPad Software Inc.

Кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, мають біологічну активність, що характеризується значеннями  $IC_{50}$ , визначеними за методиками дослідження, описаними в цьому прикладі, що складають менше приблизно 1 мМ, більш кращі варіанти здійснення мають біологічну активність, що становить менше приблизно 25 мкМ, а особливо кращі варіанти здійснення мають біологічну активність, що становить менше приблизно 1000 нМ, та найбільш кращі варіанти здійснення мають біологічну активність, що становить менше приблизно 100 нМ.

#### Приклад 28

Пригнічення проліферації клітин в лініях пухлинних клітин, оброблених інгібіторами КБВ

Клітини поміщали в 96-лункові планшети при щільності, рівній приблизно 500 клітин/лунку 96-лункового планшету, та їм давали рости впродовж 24 год. Потім клітини обробляли з використанням різних концентрацій сполук впродовж 72 год., потім додавали 100 мкл CellTiter Glo. CellTiter Glo являє собою реагент на основі тетразолію, 3-(4,5-диметилтиазол-2-іл)-5-(3-карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2Н-тетразолій (MTS) (патент U.S. № 5185450) (див. каталог продуктів фірми Promega #G3580, CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay). Потім клітини інкубували в темноті впродовж 30 хвил. Інтенсивності люмінесценції для кожної лунки визначали за допомогою приладу для зчитування планшетів Walloc Trilux та вони корелюють з кількістю клітин в лунці. Кількість життєздатних клітин в лунках, що містять тільки ДМСО (0,5 %), вважали вказівкою на пригнічення росту клітин, рівне 0 %, а для лунок, що не містять клітин, вважали вказівкою на пригнічення росту клітин, рівне 100 %. Концентрацію сполуки, яка приводила до пригнічення росту клітин, рівному 50 % ( $GI_{50}$ ), визначали графічно за S-образними залежностями доза-відповідь, що представляють собою побудовані в логарифмічному масштабі залежності доза-кількість клітин (у відсотках від контролю) для безперервного впливу сполуки, що проводили впродовж 72 годин.

Лінії клітин зазначені нижче.

Дослідження проліферації клітин проводили так, як описано вище.

Лінії ракових клітин:

Colo 205 – карцинома товстої кишки

RPMI 1640+10 % ФБС +1 % L-глутамін + 1 % P/S+1 % NaPyг+Hepes  
+4,5 г/л глюкоза +1 % бікарбонат Na

MDA 435 - рак молочної залози - з великим вмістом метіоніну

MECI + 10 % ФБС + 1 % P/S+1 % L-глутамін +1 % NEAA+1 % NaPyг+1 % вітаміни

HCT-15 та HCT116 - карцинома товстої кишки

RPMI 1640+10 % ФБС +1 % L-глутамін +1 % P/S

Лінії клітин, що мають лікарську стійкість

KB3.1 - епідермальна карцинома прямої кишки; батьківська клітинна лінія

Iscove's+10 % ФБС +1 % L-глутамін +1 % P/S

KBV1 – р-глікопротеїн, зв'язаний з лінією клітин, що має множинну лікарську стійкість

RPMI 1640+10 % ФБС +1 % L-глутамін +1 % P/S+0,2 мкг/мл вінбластин

KB85-р-глікопротеїн, зв'язаний з лінією клітин, що має множинну лікарську стійкість

МДСІ +10 % ФБС +1 % L-глутамін +1 % P/S+10 нг/мл колхіцин

\*ФБС - фетальна бичача сироватка, МДСІ - модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла, MECI - мінімальне есенціальне середовище Ігла, Hepes-N-2-гідроксиетилпіперазин-N-2-етансульфонова кислота.

Кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, мають біологічну активність, що характеризується значеннями  $GI_{50}$ , визначеними за описаними методиками дослідження, що становлять менше приблизно 1 мМ, в деяких варіантах здійснення мають біологічну активність, що становлять менше приблизно 25 мкМ, а в інших варіантах здійснення мають біологічну активність, що становлять менше приблизно 1000 нМ, та в інших варіантах здійснення мають значення  $GI_{50}$ , рівні менше приблизно 100 нМ.

В таблиці 2 приведені дані по активності деяких сполук, приведених в таблиці 1, отримані за методиками досліджень, описаними в прикладах 27 та 28. Позначення "+" показують, що сполука має значення  $IC_{50}$  або  $GI_{50}$ , отримане в зазначеному дослідженні, що перевищують 1 мкМ; "++" показує, що сполука має значення  $IC_{50}$  або  $GI_{50}$ , отримане в зазначеному дослідженні,

менше або рівне 1 мкМ та перевищуючим 100 нМ; "+++" показує, що сполука має значення IC<sub>50</sub> або GI<sub>50</sub>, отримане в зазначеному дослідженні, менше або рівне 100 нМ.

Таблиця 2

Сполука	Біохімічна активність IC <sub>50</sub>	Вихідна активність клітин GI <sub>50</sub>			
		НСТ-15	НСТ-116	KB3.1	KB8.5
1	++	+	++	++	+
3	++	+	+	+	+
4	++			+	+
5	+++			++	++
6	++	+	++	++	+
7	+++	++	++	++	++
8	+				
9	+	++	++	++	+
10	++				
11	++				
12	+				
14	+	+	+	+	+
15	++	+	+	+	+
16	+++	+	++	++	+
17	+++	+	+	+	+
18	+++	++	++	++	+
19	++			+	+
20	++	+	++	++	+
21	+++			+++	+
22	++			+	+
23	++	+	++	+	++
24	+++			++	++
25	+++	++	+++	+++	++
26	+++		++	++	++
27	+++	++	+++	+++	+++
28	+++	+++	+++	+++	+++
29	+++	++	++	++	++
30	+++				
31	++				
32	++			+	+

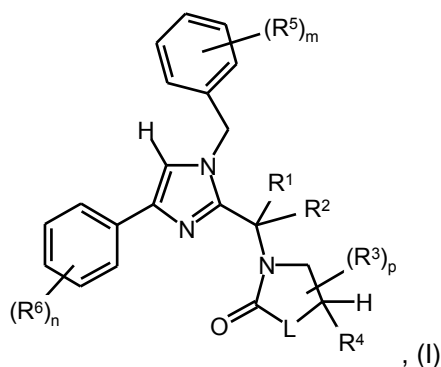
## 5 Приклад 29

Методика клоногенного дослідження на м'якому агарі

- Клітини раку людини поміщали в 6-лунковий планшет при щільності, рівній  $3 \times 10^5$  клітин/лунку. На наступний день в кожен лунку додавали досліджувану сполуку при визначеній концентрації. Після 24 та 48 год. інкубації клітини збирали, промивали та підраховували.
- 10 Наступні стадії проводили за допомогою робота Multitek 96. Потім по 500 життєздатних клітин/лунку поміщали в 96-лунковий планшет, лунки якого покриті за допомогою PolyNema для виключення прилипання клітин до дна лунок. Агарозу (3 % вихідна речовина), розплавляли, розводили в нагрітих середовищах та додавали до клітин при кінцевій концентрації, рівній 0,5 %. Після затвердіння м'якого агару планшети інкубували при 37 °C впродовж 6 днів.
- 15 Клітин додавали барвник Alamar blue та планшети інкубували впродовж ще 6 год. Зміну оптичної густини визначали за допомогою приладу для зчитування планшетів Tecan та вважали, що воно корелює з кількістю колоній, що утворилися на м'якому агарі. Ракові клітини можуть рости на м'якому агарі, що приводить до збільшення оптичної густини. Зменшення оптичної густини означає, що ріст ракових клітин пригнічений. Передбачається, що сполуки,
- 20 запропоновані в даному винаході, приводять до зменшення оптичної густини.

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки:



у якій:

$R^1$  вибирають з групи, що включає алкіл та заміщений алкіл;

$R^2$  вибирають з групи, що включає водень, алкіл та заміщений алкіл;

5 L вибирають з групи, що включає

a) -O-;

b) -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -C(O)NR<sup>7</sup>-;

c) -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(O)NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>- та -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>-;

$R^3$  та  $R^4$  незалежно вибирають з групи, що включає галоген, алкіл та заміщений алкіл;

10  $R^5$  та  $R^6$  незалежно вибирають з групи, що включає ціаногрупу, алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, галоген та гідроксигрупу;

$R^7$  вибирають з групи, що включає водень, алкіл та -SO<sub>2</sub>алкіл;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

15 p дорівнює 0 або 1.

2. Сполука за п. 1, у якій  $R^1$  та  $R^2$  являють собою алкіл.

3. Сполука за п. 1, у якій  $R^1$  являє собою алкіл та  $R^2$  являє собою водень.

4. Сполука за п. 3, у якій  $R^1$  вибирають з групи, що включає ізопропіл, трет-бутил та пропіл.

5. Сполука за п. 1, у якій  $R^4$  являє собою заміщений алкіл.

20 6. Сполука за п. 5, у якій  $R^4$  являє собою алкіл, що містить від 1 до 5 замісників, вибраних з групи, яка включає аміногрупу, заміщену аміногрупу, галоген, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу та гідроксигрупу.

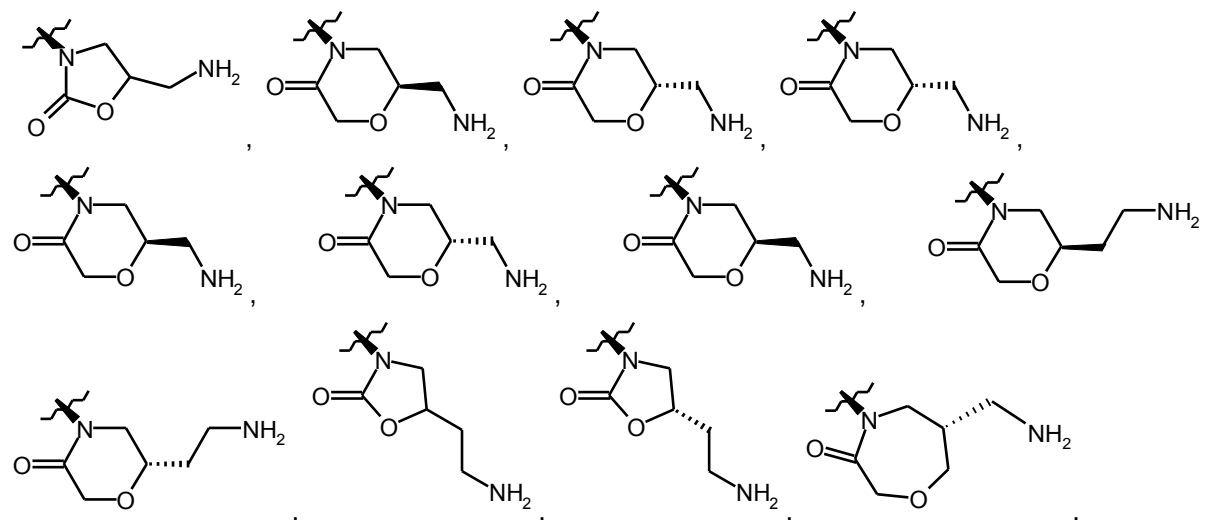
7. Сполука за п. 1, у якій  $R^4$  вибирають з групи, що включає галоген, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> та -CH<sub>2</sub>OH.

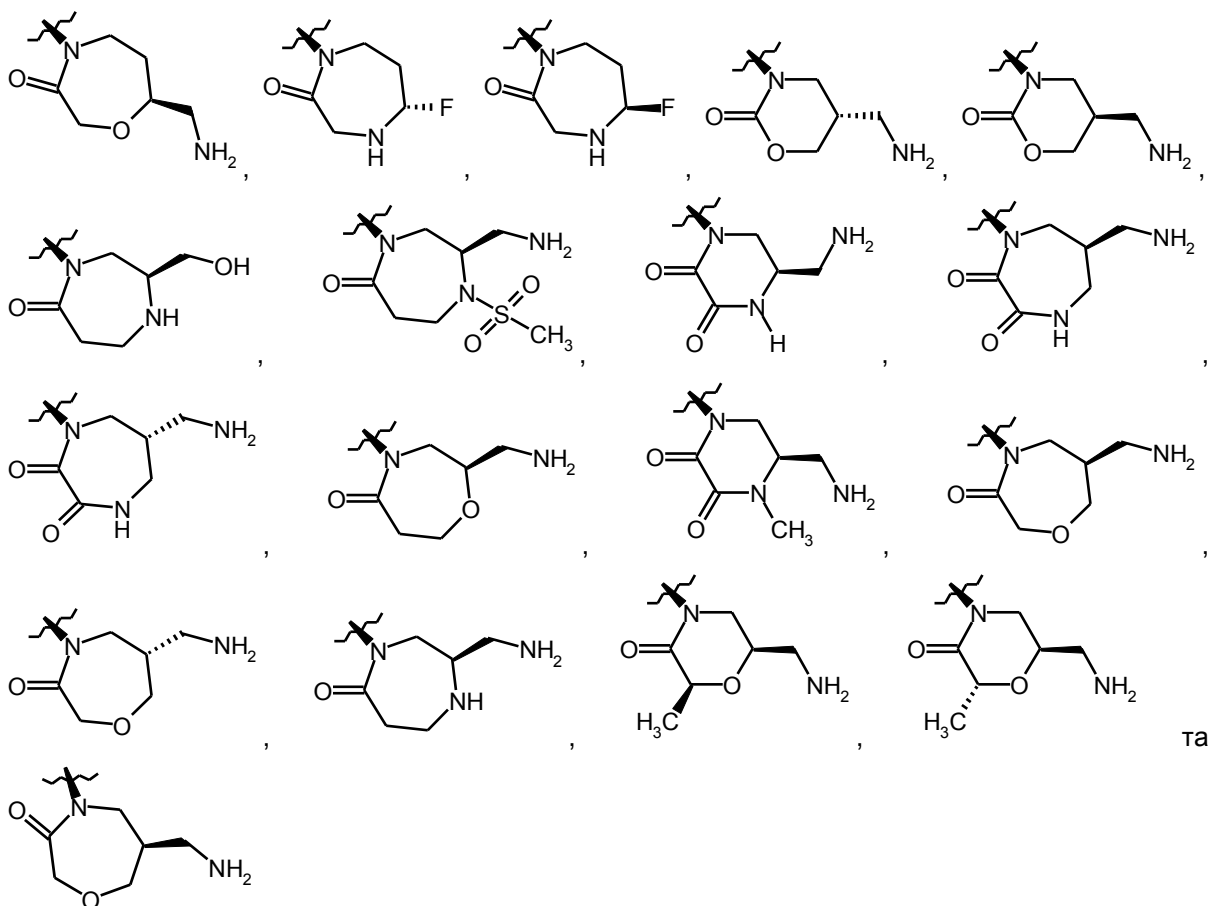
25 8. Сполука за п. 1, у якій m дорівнює 0.

9. Сполука за п. 1, у якій  $R^6$  являє собою галоген.

10. Сполука за п. 1, у якій  $R^6$  та фенільне кільце, до якого він приєднаний, вибирають з групи, що включає феніл, 3-бромфеніл, 3-хлорфеніл, 4-ціанофеніл, 2,5-дифторфеніл, 3-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 2-трифторметилфеніл та 3-трифторметилфеніл.

30 11. Сполука за п. 1, у якій L та атоми, з якими він зв'язаний, утворюють кільце, вибране з групи, яка включає:

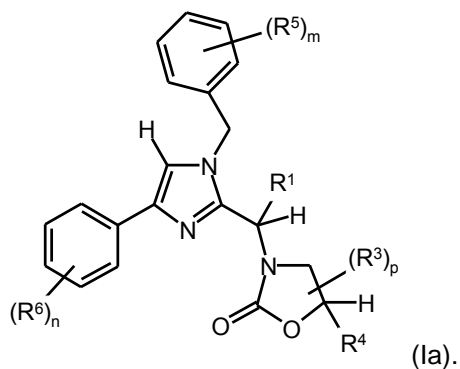




та

5

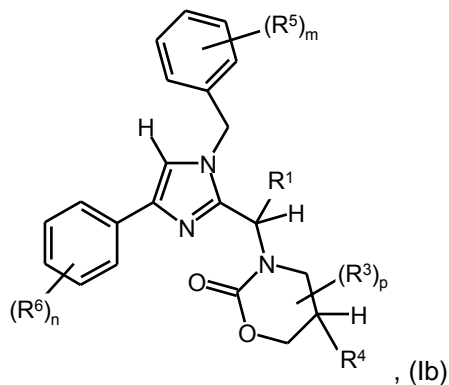
12. Сполука за п. 1, що описується формулою (Ia), або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки,



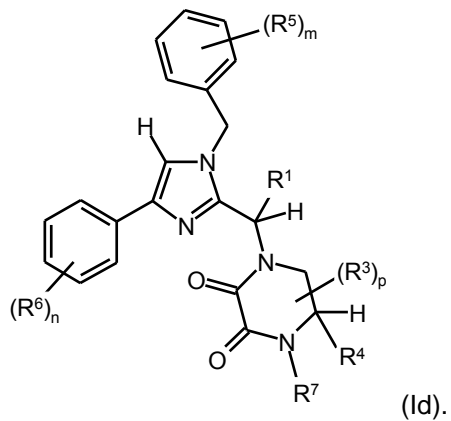
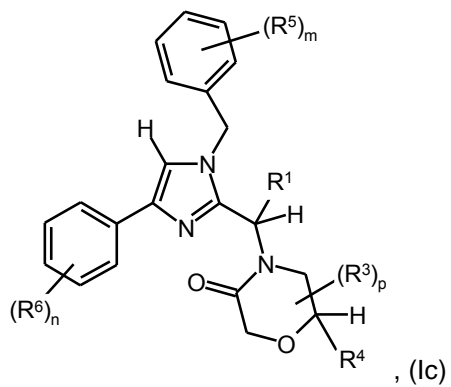
(Ia).

10

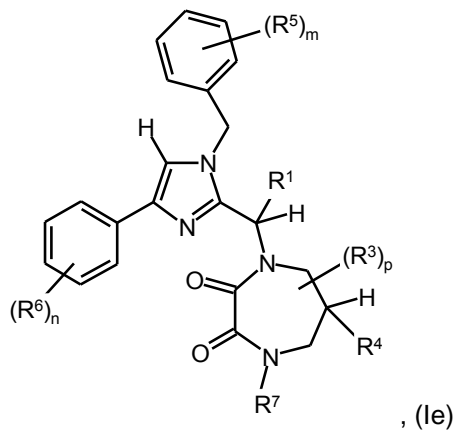
13. Сполука за п. 1, що описується формулою (Ib)-(Id), або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки,



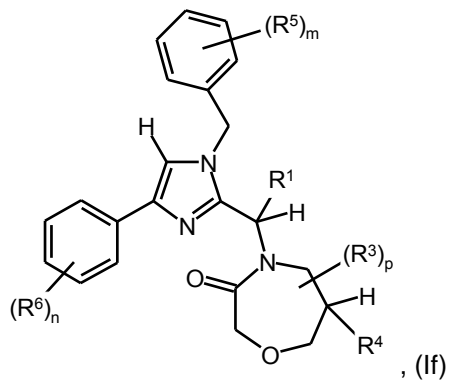
, (Ib)

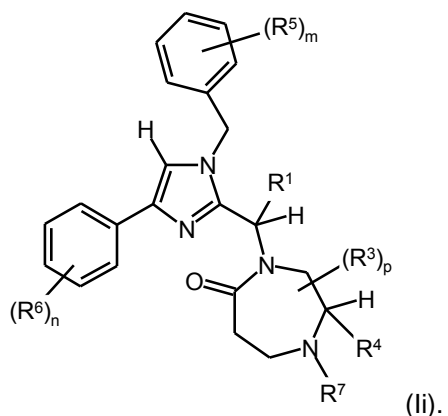
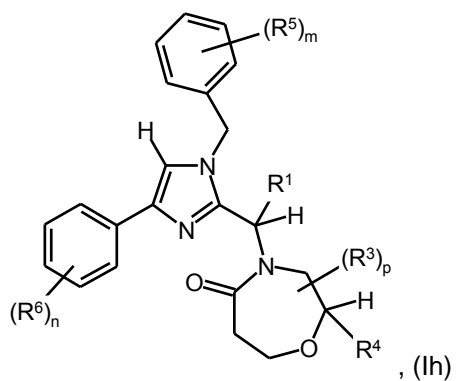
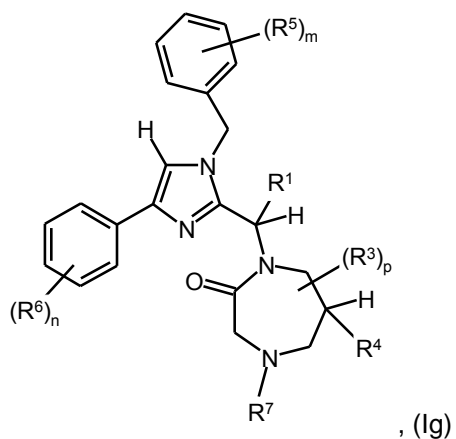


14. Сполука за п. 1, що описується формулою (Ie)-(Ii), або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки,

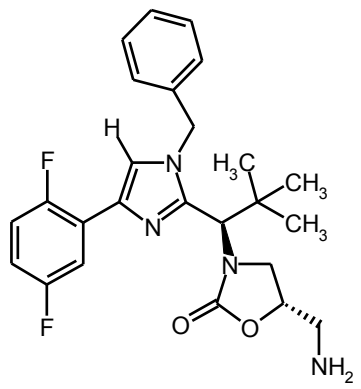


5



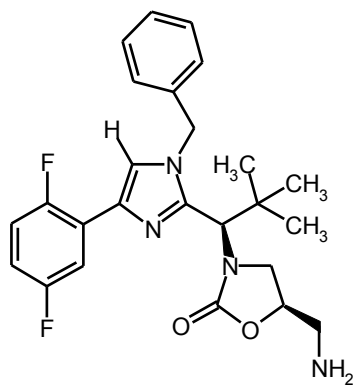


- 5 15. Сполука, яка являє собою (S)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-он, або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки:



- 10 16. Сполука, яка являє собою (R)-5-(амінометил)-3-((R)-1-(1-бензил-4-(2,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл)оксазолідин-2-он, або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки,





17. Сполука, яка вибрана з групи:

- (5R)-5-(2-аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он;
- 5 (5S)-5-(2-аміноетил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он;
- 5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метилпропіл]-1,3-оксазолідин-2-он;
- 10 (5S)-5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он;
- (5R)-5-(амінометил)-3-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,3-оксазинан-2-он;
- (6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он;
- 15 (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он;
- (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метилпропіл]морфолін-3-он;
- 20 (6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метилпропіл]морфолін-3-он;
- (6R)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он;
- (6S)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]морфолін-3-он;
- 25 (6S)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метилпропіл]морфолін-3-он;
- (6R)-6-(2-аміноетил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-метилпропіл]морфолін-3-он;
- 30 (2S,6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-2-метилморфолін-3-он;
- (2R,6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-2-метилморфолін-3-он;
- (5R)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон;
- 35 (5S)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]піперазин-2,3-діон;
- (5R)-5-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-4-метилпіперазин-2,3-діон;
- 40 (2S)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-2-(гідроксиметил)-1,4-діазепан-5-он;
- (2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-5-он;
- (2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1-(метилсульфоніл)-1,4-діазепан-5-он;
- 45 (2S)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он;
- (2R)-2-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-5-он;

- (6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;  
 (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;
- 5 (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3,5-дифторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;  
 (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-бензил-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;
- 10 (6R)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;  
 (6S)-6-(амінометил)-4-[(1R)-1-[1-(3-фторбензил)-4-(3-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2,2-диметилпропіл]-1,4-оксазепан-3-он;  
 (6S)-6-(амінометил)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-1,4-діазепан-2,3-діон;
- 15 (6R)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-6-фтор-1,4-діазепан-2-он або  
 (6S)-1-[(1R)-1-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-2,2-диметилпропіл]-6-фтор-1,4-діазепан-2-он; або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки.
18. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-17 та фармацевтично прийнятний носій.
- 20 19. Композиція за п. 18, яка додатково містить щонайменше один додатковий засіб, призначений для лікування раку.
- 20 20. Композиція за п. 19, у якій додатковий засіб, призначений для лікування раку, вибирають з групи, що включає іринотекан, топотекан, гемцитабін, іматиніб, трастузумаб, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, паклітаксел, тезацитабін, циклофосфамід, алкалоїди барвінку, антрацикліни, ритуксимаб та трастузумаб.
- 25 21. Спосіб лікування порушення, що щонайменше частково опосередковується за допомогою КБВ (кінезин - білок веретена), у ссавця, що включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості композиції за п. 18.
- 30 22. Спосіб за п. 21, у якому порушення являє собою клітинне проліферативне захворювання.
23. Спосіб за п. 22, у якому клітинне проліферативне захворювання являє собою рак.
24. Спосіб за п. 23, у якому рак вибирають з групи, що включає рак легень та бронхів, передміхурової залози, молочної залози, підшлункової залози, ободової та прямої кишки, щитовидної залози, шлунка, печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток, нирок та
- 35 ниркових мисок, сечового міхура, тіла матки, шийки матки, яєчників, множинну мієлому, рак стравоходу, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, лімфолейкоз, мієлолейкоз, рак головного мозку, порожнини рота та глотки, гортані, тонкої кишки, неходжкінську лімфому, меланому та ворсинчасту аденому ободової кишки.
25. Спосіб за п. 23, який додатково включає введення ссавцю одного додаткового засобу, призначеного для лікування раку.
- 40 26. Спосіб за п. 24, у якому додатковий засіб, призначений для лікування раку, вибирають з групи, що включає іринотекан, топотекан, гемцитабін, іматиніб, трастузумаб, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, паклітаксел, тезацитабін, циклофосфамід, алкалоїди барвінку, антрацикліни, ритуксимаб та трастузумаб.
- 45 27. Спосіб інгібування КБВ у ссавця, який включає введення пацієнту ефективно інгібуючої КБВ кількості сполуки за п. 1.
28. Спосіб інгібування активності КБВ, в якому здійснюють взаємодію зазначеного кінезину з ефективно інгібуючою кількістю сполуки за п. 1.
29. Спосіб інгібування активності КБВ в клітині, в якому здійснюють взаємодію зазначеної клітини з ефективно інгібуючою кількістю сполуки за п. 1.
- 50

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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

---

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