



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012117885/04, 01.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.10.2009 EP 09382193.2

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.05.2012(86) Заявка РСТ:  
EP 2010/064653 (01.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/039353 (07.04.2011)Адрес для переписки:  
127055, Москва, а/я 11, Н.К. Попеленскому

(71) Заявитель(и):

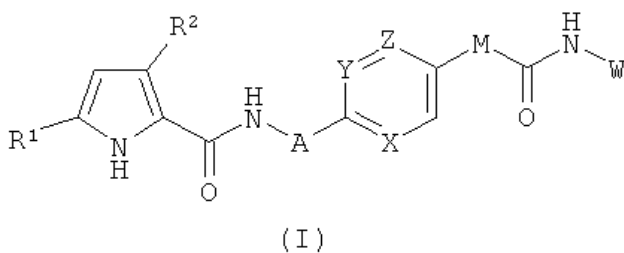
ИКЕРЧЕМ, С.Л. (ES),  
УНИВЕРСИДАД ДЕЛЬ ПАИС ВАСКО-  
ЭУСКАЛЬ ЭРРИКО УНИВЕРТСИТАТЕА  
(УПВ-ЭЭУ) (ES)

(72) Автор(ы):

АЛЬДАБА АРЕВАЛО Энеко (ES),  
ВАРА САЛАСАР Йосу Ион (ES),  
КОССИО МОРА Фернандо Педро (ES),  
МАСДЕУ МАРГАЛЕФ Мария дель  
Кармен (ES),  
ОТАЭГИ АНСА Дорлета (ES),  
САН СЕБАСТЬЯН ЛАРСАБАЛЬ Эйдер  
(ES),  
СУБИЯ ОЛАСКОАГА Айспеа (ES)(54) 2,3,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ВАРИАНТЫ) НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  
СОЕДИНЕНИЙ (ВАРИАНТЫ)

## (57) Формула изобретения

1. Соединения 2,3,5-тризамещенных пирролов, охватываемые общей формулой (I)



где:

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный  $C_6$ - $C_{10}$  арил или необязательно замещенный гетероарил;

A и M представляют собой независимо друг от друга метиленовую группу или одинарную связь, причем соседний ароматический цикл присоединен непосредственно к амидной группе;

группа  $Y=Z$  представляет собой совместно и непостоянно атом кислорода (-O-), атом серы (-S-), цис-винилиденную группу (-CH=CH-), иминогруппу (-N=CH- или -CH=N-) либо метиновую группу с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода (=CH-),

X непостоянно представляет собой метиновую группу (=CH-), цис-винилиденную

группу (-CH=CH-) или атом азота (=N-) и

W представляет собой гидроксильную группу (-OH), необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил,

или их соли, сольваты или пролекарственные формы.

2. Соединения по п.1, в которых R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил.

3. Соединения по п.2, в которых R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный фуран или необязательно замещенный тиофен.

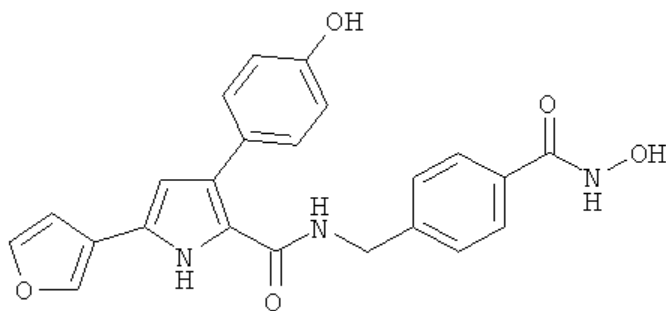
4. Соединения по любому из п.п.1-3, в которых по меньшей мере одна из групп А или М представляет собой метиленовую группу.

5. Соединения по любому из п.п.1-3, в которых по меньшей мере одна из групп А или М представляет собой одинарную связь.

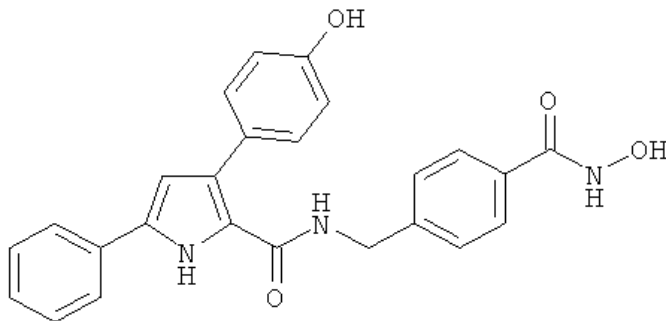
6. Соединения по п.1, в которых Y=Z и X образуют совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, фенильный, пиридиновый, пиразинный или фурановый цикл.

7. Соединение по п.1, в которых W представляет собой гидроксил (-OH), необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил или необязательно замещенный фенил.

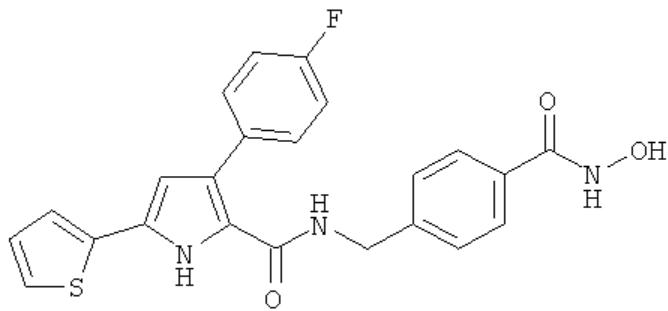
8. Соединения по п.1, которые выбраны из группы соединений, включающей 5-(3-Фурил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид, имеющего следующую структурную формулу:



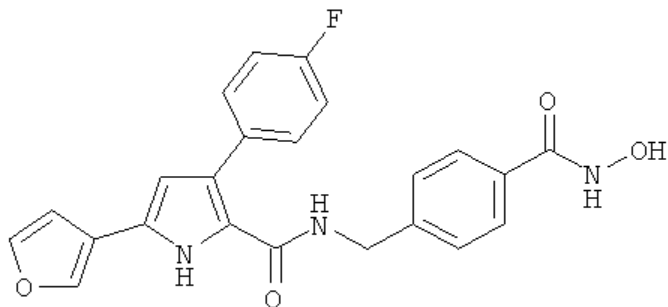
N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(4-гидроксифенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамид, имеющего следующую структурную формулу:



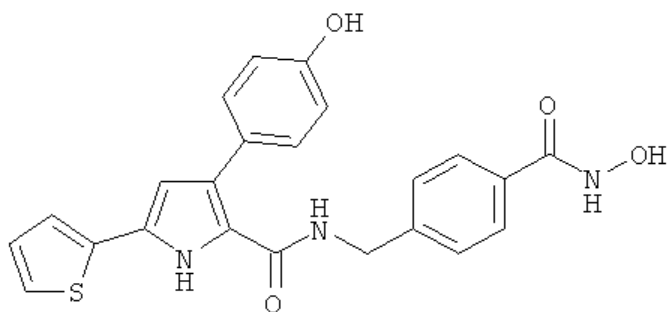
6-[[{3-(4-Фторфенил)-5-(2-тиенил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино]метил]-N-гидроксинокотинамида, имеющего следующую структурную формулу:



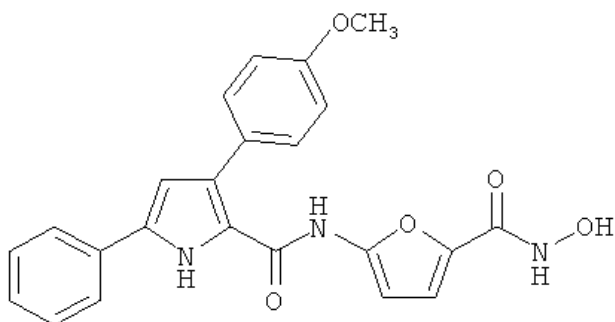
3-(4-Фторфенил)-5-(3-фурил)-N-(4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(4-гидроксифенил)-5-(2-тиенил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



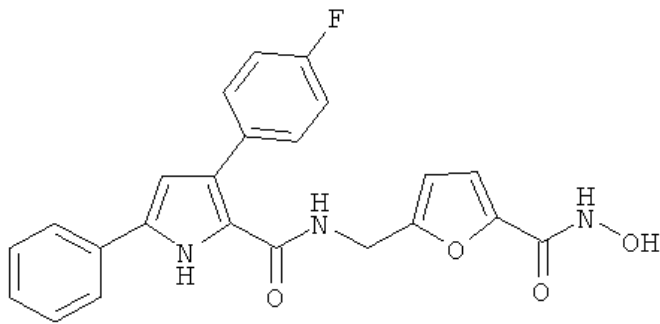
N-{5-[(Гидроксиамино)карбонил]-2-фурил}-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



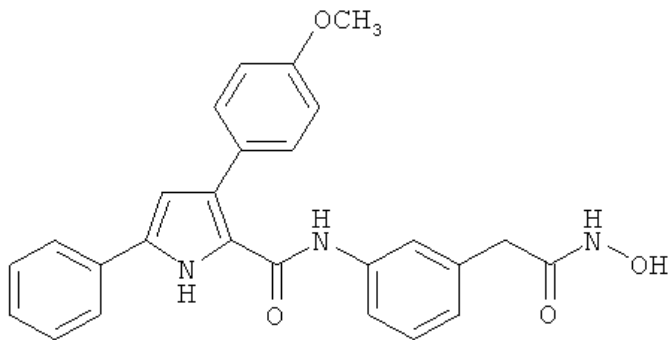
3-(4-Фторфенил)-N-({5-[(гидроксиамино)карбонил]-2-фурил}метил)-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

RU 2012117885 A

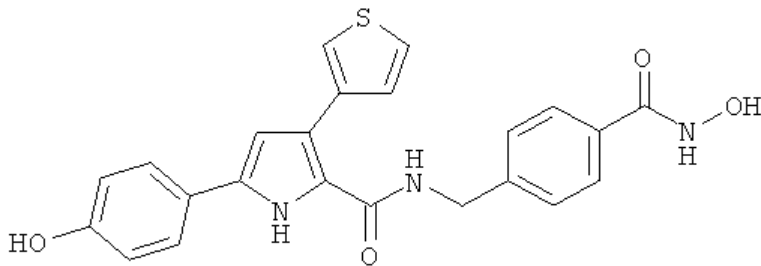
RU 2012117885 A



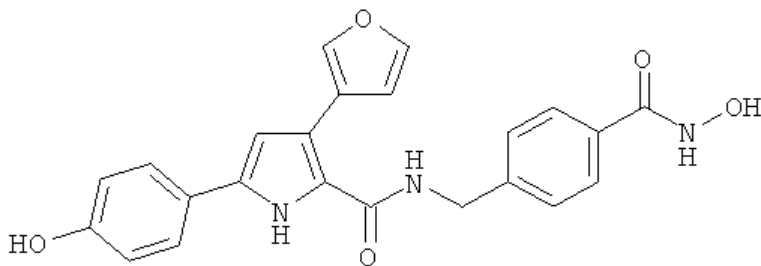
N-{3-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]фенил}-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



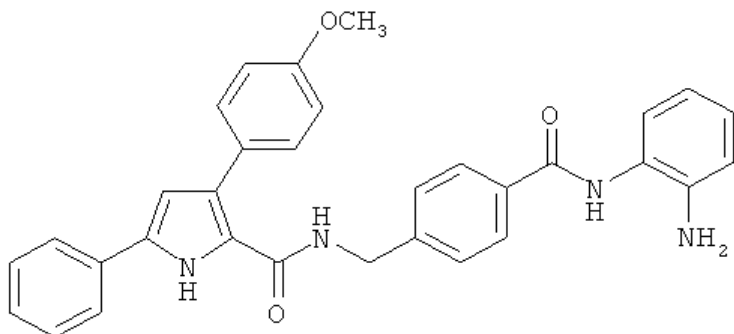
N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(4-гидроксифенил)-3-(3-тиенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



3-(3-Фурил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



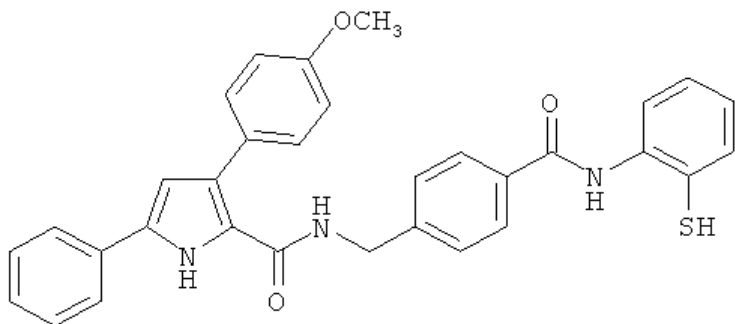
N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



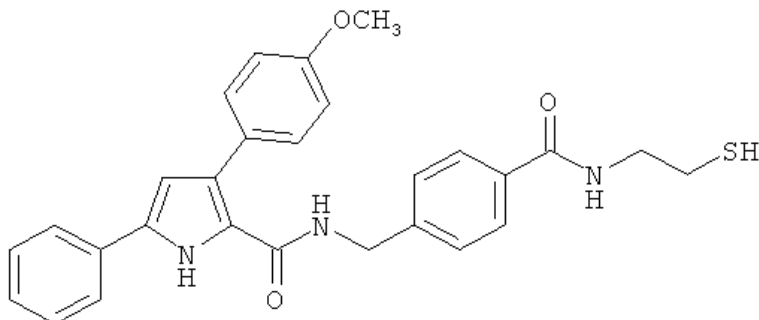
RU 2012117885 A

RU 2012117885 A

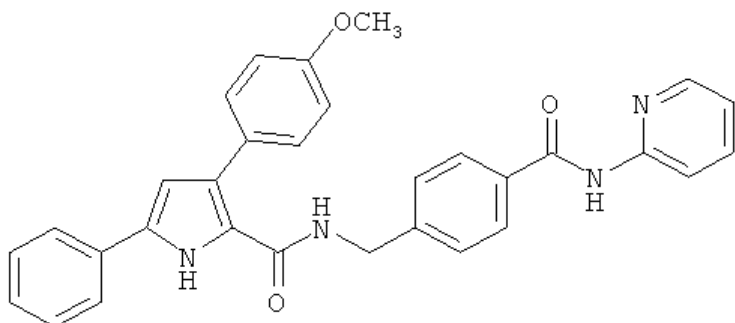
3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-N-(4-[[2-сульфанилфенил]амино]карбонил}бензил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



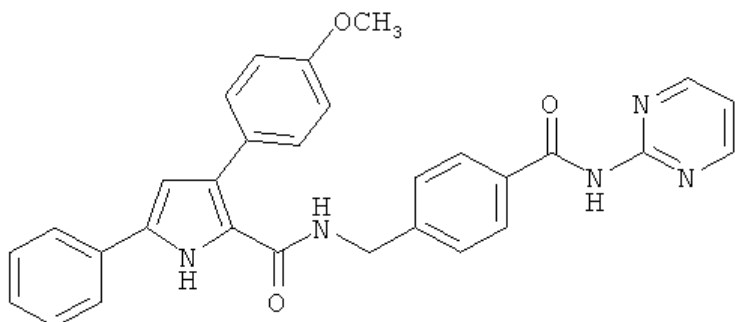
3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-N-(4-[[2-сульфанилэтил]амино]карбонил}бензил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



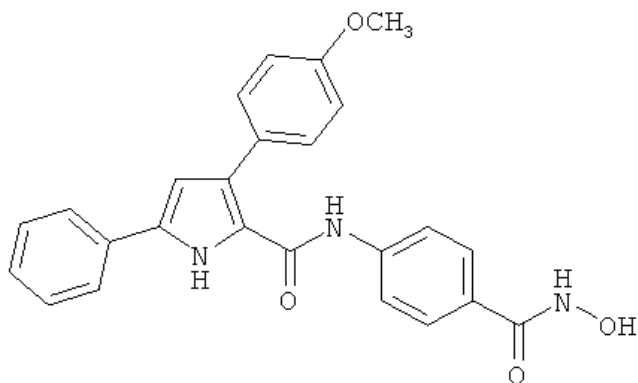
3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-N-{4-[(пиридин-2-иламино)карбонил]бензил}-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



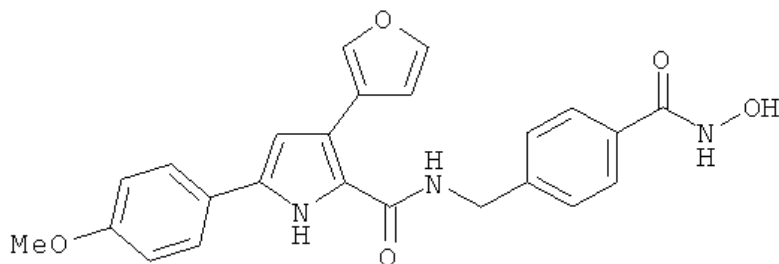
3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-N-{4-[(пиримидин-2-иламино)карбонил] бензил}-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



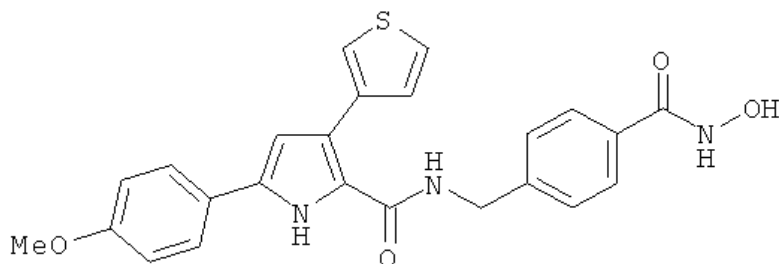
N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]фенил}-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



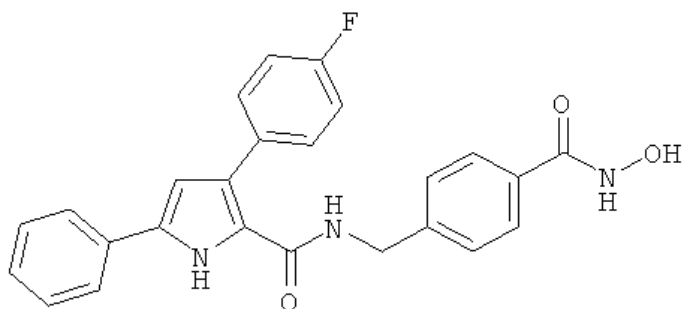
3-(3-Фурил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



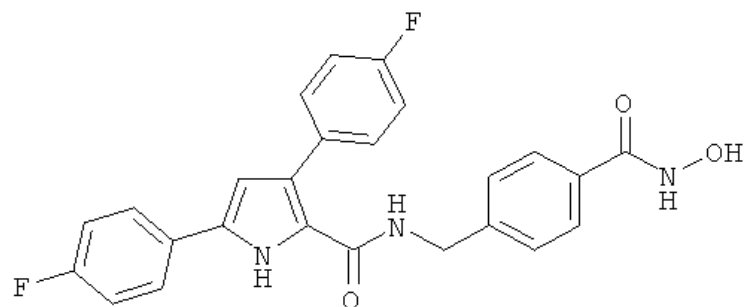
N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(4-метоксифенил)-3-(3-тиенил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



3-(4-Фторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

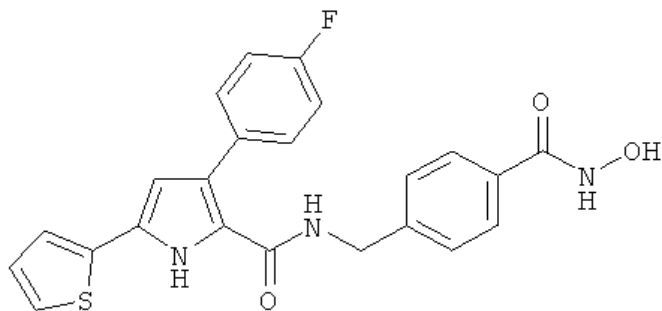


3,5-бис-(4-фторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

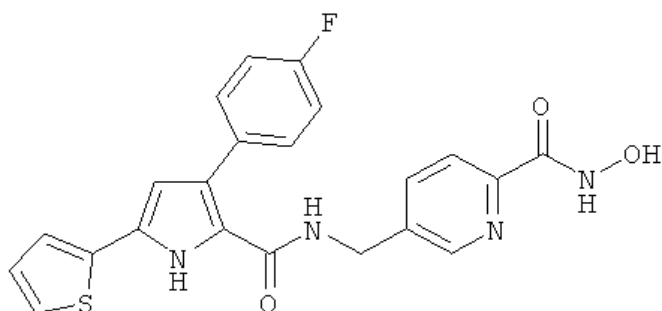


3-(4-Фторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(2-тиенил)-1H-пиррол-

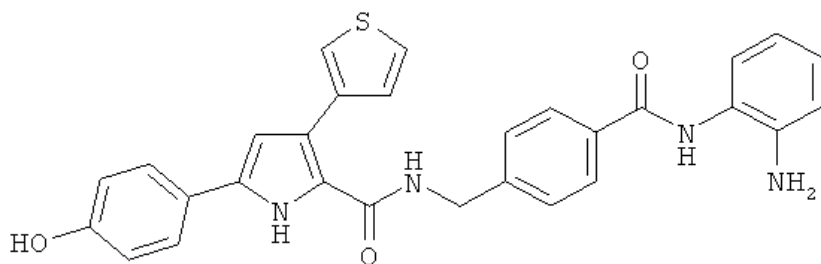
2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



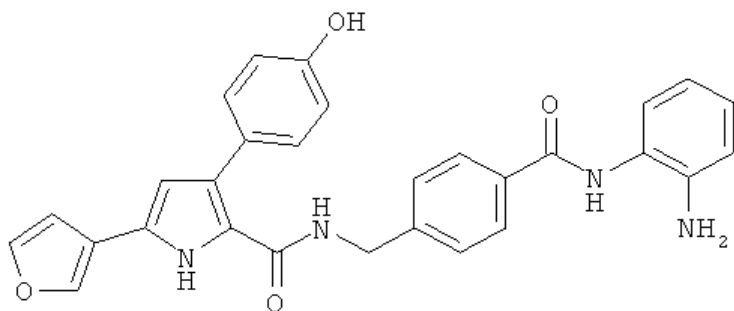
3-(4-Фторфенил)-N-(2-[(гидроксиамино)карбонил]-5-пиридил-метил)-5-(2-тиенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



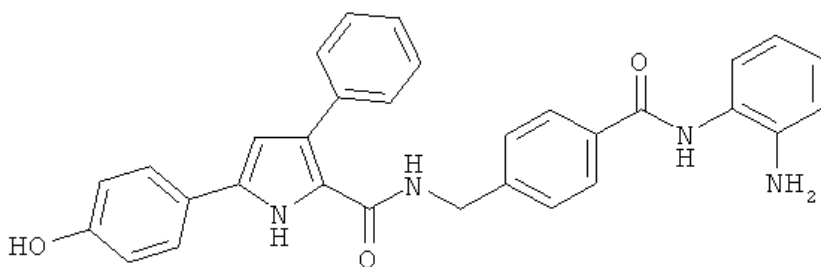
N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-5-(4-гидроксифенил)-3-(3-тиенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-5-(3-фурил)-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

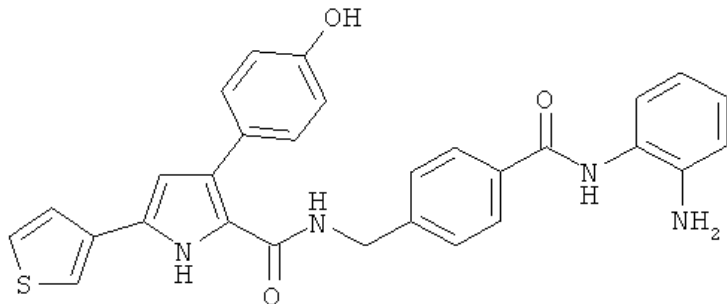


N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-5-(4-гидроксифенил)-3-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

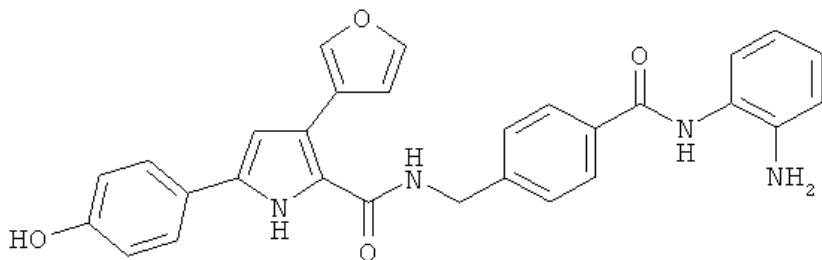


N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-3-(4-гидроксифенил)-5-(3-тиенил)-

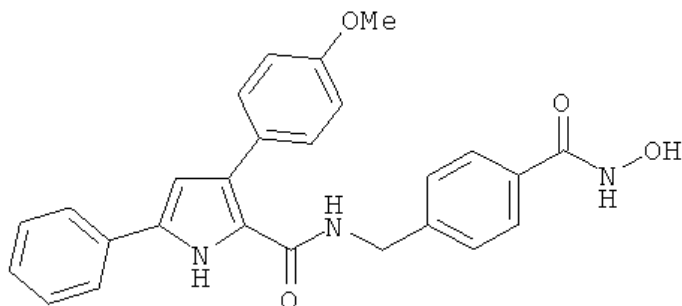
1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



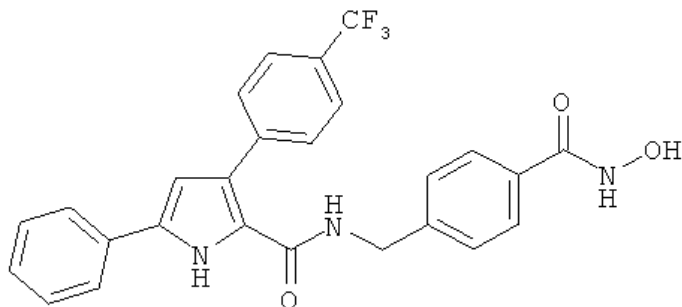
N-(4-[[2-Аминофенил)амино]карбонил]бензил)-3-(3-фурил)-5-(4-гидроксифенил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



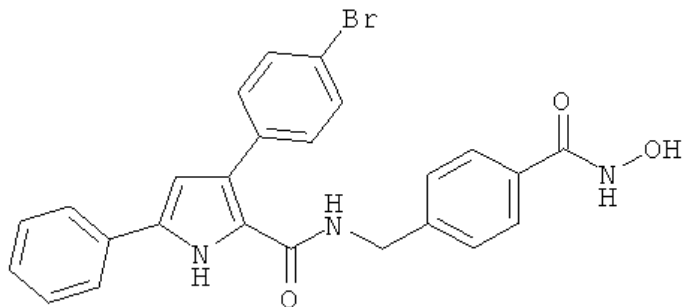
N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:



N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-3-(4-трифторметилфенил)-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

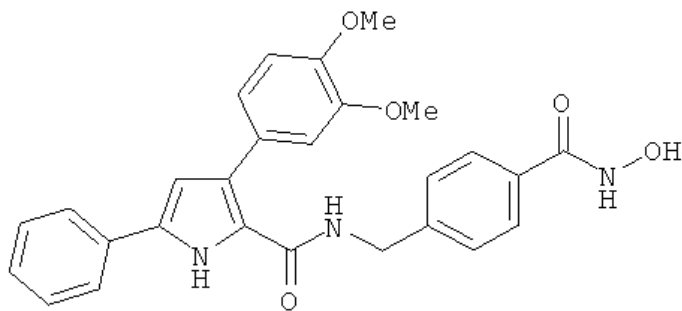


3-(4-Бромфенил)-N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксиамида, имеющего следующую структурную формулу:

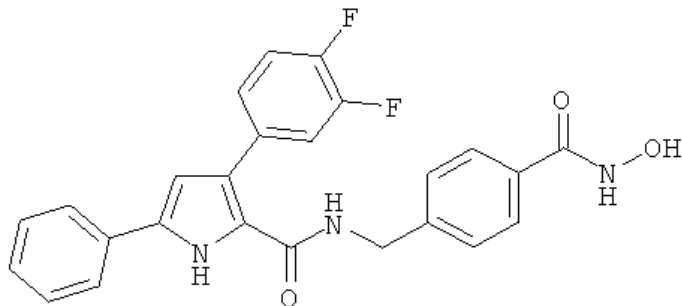




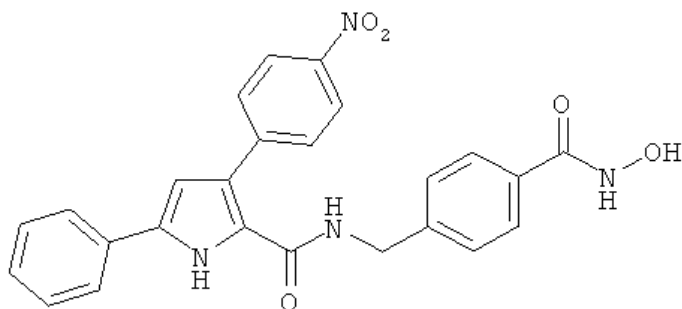
N-{4-[(1-гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(3,4-диметоксифенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



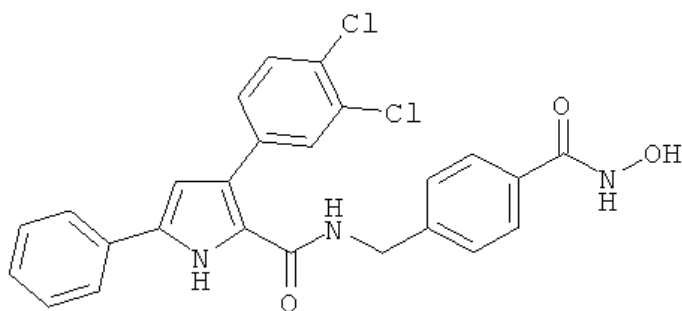
3-(3,4-Дифторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



N-{4-[(Гидроксиамино)карбонил]бензил}-3-(4-нитрофенил)-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



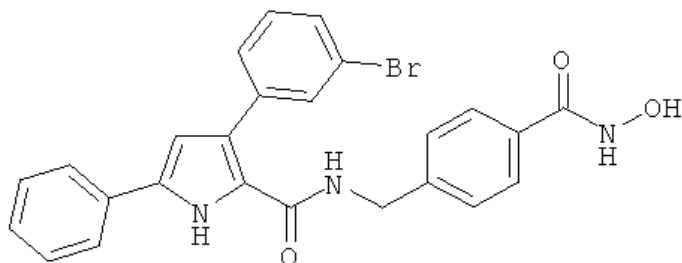
3-(3,4-Дихлорфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:



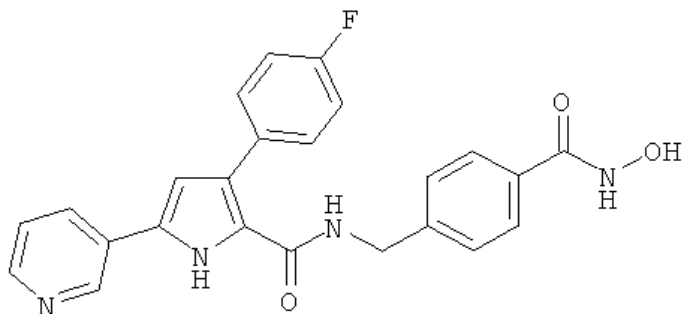
3-(3-Бромфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамида, имеющего следующую структурную формулу:

RU 2012117885 A

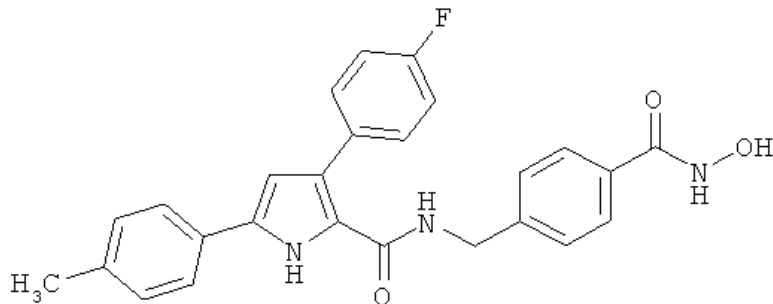
RU 2012117885 A



3-(4-Фторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(3-пиридинил)-1H-пиррол-2-карбоксоамида, имеющего следующую структурную формулу:

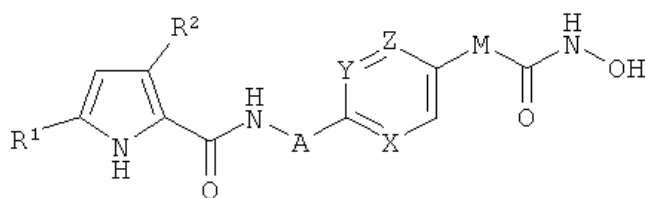


3-(4-Фторфенил)-N-{4-[(гидроксиамино)карбонил]бензил}-5-(4-метилфенил)-1H-пиррол-2-карбоксоамида, имеющего следующую структурную формулу:



или их соли, сольваты либо пролекарственные формы.

9. Способ получения соединения общей формулы (Ia):



(Ia)

где:

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой независимо друг от друга, необязательно замещенный  $C_6-C_{10}$  арил или необязательно замещенный гетероарил;

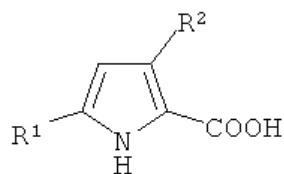
A и M представляют собой независимо друг от друга метиленовую группу или одинарную связь, причем соседний ароматический цикл будет присоединен непосредственно к амидной группе;

группа Y=Z представляет собой совместно и непостоянно атом кислорода (-O-), атом серы (-S-), цис-винилиденовую группу (-CH=CH-), иминогруппу (-N=CH- или -CH=N-) или метиновую группу с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода (=CH-), и

X непостоянно представляет собой метиновую группу (=CH-),

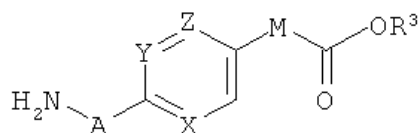
цис-винилиденовую группу (-CH=CH-) или атом азота (=N-), или его соли, сольвата либо пролекарственной формы, включающий проведение реакции между соединением

формулы (II)



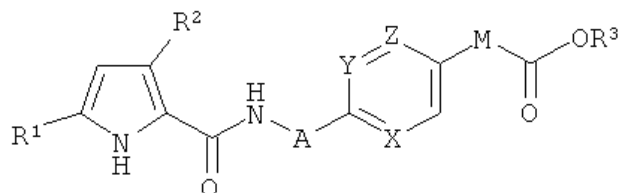
(II)

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> такие, как определено выше,  
и соединением формулы (III)



(III)

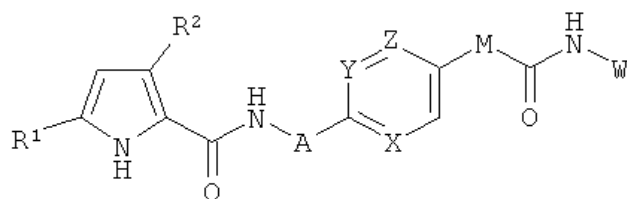
где A, M, X, Y и Z такие, как определено выше, и R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;  
в присутствии по меньшей мере одного реагента, предназначенного для активации  
карбоксильной группы, и третичного амина с получением соединения общей формулы  
(IV)



(IV)

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, M, X, Y и Z такие, как определено выше, и  
проведение реакции полученного соединения формулы (IV) со смесью гидроксиламина  
гидрохлорида и фенолфталеина в присутствии избытка метоксида натрия в метаноле  
с получением соединения формулы (Ia).

10. Способ получения соединения общей формулы (I)



(I)

где:

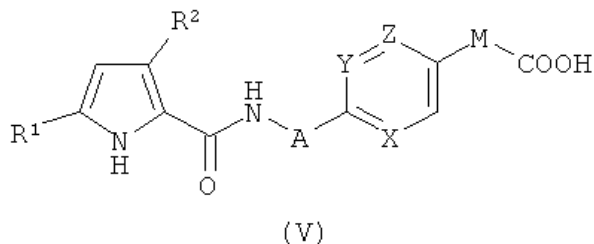
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный  
C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил или необязательно замещенный гетероарил,

A и M представляют собой независимо друг от друга метиленовую группу или  
одинарную связь, причем в данном случае соседний ароматический цикл присоединен  
непосредственно к амидной группе,

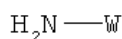
группа Y=Z представляет собой совместно и непостоянно атом кислорода (-O-), атом  
серы (-S-), цис-винилиденовую группу (-CH=CH-), иминогруппу (-N=CH- или -CH=N-)  
либо метиновую группу с sp<sup>2</sup>-гибридизованным атомом углерода (=CH-),

X непостоянно, представляет собой метиновую группу (=CH-), цис-винилиденовую  
группу (-CH=CH-) или атом азота (=N-), и

W представляет собой гидроксил (-OH), необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, или его соли, сольвата либо пролекарственной формы, включающий а получение соединения общей формулы (IV), проведение реакции гидролиза соединения общей формулы (IV) с получением соединения общей формулы (V):



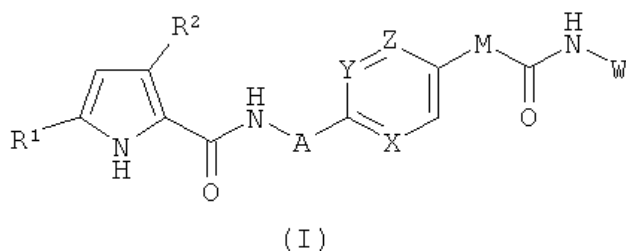
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, M, X, Y и Z такие, как определено выше, и проведение реакции указанного соединения формулы (V) с соединением общей формулы (VI)



(VI)

где W такое, как определено выше, в присутствии реагента для активации карбоксильной группы, органического растворителя и третичного амина.

#### 11. Способ получения соединения общей формулы (I)



где:

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой независимо друг от друга необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил или необязательно замещенный гетероарил,

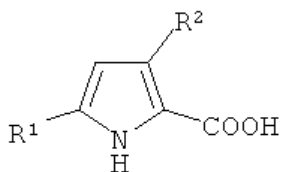
A и M представляют собой независимо друг от друга метиленовую группу или одинарную связь, причем соседний ароматический цикл будет присоединен непосредственно к амидной группе,

группа Y=Z представляет собой совместно и непостоянно, атом кислорода (-O-), атом серы (-S-), цис-винилиденную группу (-CH=CH-), иминогруппу (-N=CH- или -CH=N-) либо метиновую группу с sp<sup>2</sup>-гибридизованным атомом углерода (=CH-),

X непостоянно, представляет собой метиновую группу (=CH-), цис-винилиденную группу (-CH=CH-) или атом азота (=N-), и

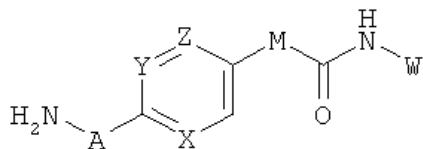
W представляет собой гидроксил (-OH), необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил,

или его соли, сольвата либо пролекарственной формы, включающий проведение реакции между соединением общей формулы (II)



(II)

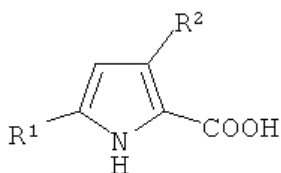
где  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено выше, и соединением общей формулы (VII)



(VII)

где A, M, X, Y, Z и W такие, как определено выше, в присутствии по меньшей мере одного реагента для активации карбоксильной группы, и третичного амина.

12. Способ получения соединения общей формулы (II),

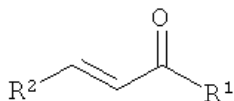


(II)

где:

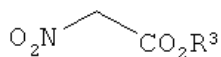
$R^1$  и  $R^2$  представляют собой независимо друг от друга, необязательно замещенный  $C_6-C_{10}$  арил или необязательно замещенный гетероарил,

включающий проведение реакции между  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединением формулы (VIII)



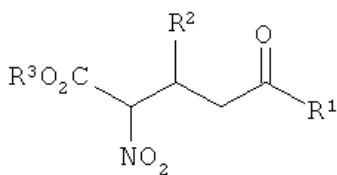
(VIII)

где  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено выше, и сложным эфиром нитроуксусной кислоты общей формулы (IX)



(IX)

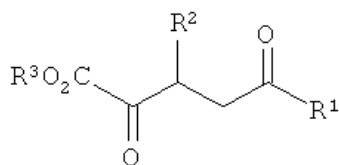
где  $R^3$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, в присутствии первичного, вторичного или третичного амина с получением соединения общей формулы (X)



(X)

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  такие, как определено выше, проведение реакции окисления полученного соединения формулы (X) с образованием

соединения общей формулы (XI)



(XI)

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> такие, как определено выше,

и обработку указанного соединения общей формулы (XI) гидроксидом аммония или аммонийной солью алифатической карбоновой кислоты из меньше, чем 5 атомов углерода и последующий щелочной гидролиз с образованием соединения формулы (II).

13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата либо пролекарственной формы по любому из п.п.1-8 в качестве лекарственного средства.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата либо пролекарственной формы по любому из п.п.1-8 в качестве лекарственного средства для лечения рака.

15. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват либо пролекарственную форму по любому из п.п.1-8 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

RU 20121112102 A 5887117885

RU 2012117885 A