

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012111695/04, 01.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
06.10.2009 EP 09172304.9

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2013 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 27.03.2012(86) Заявка РСТ:  
EP 2010/064648 (01.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/042368 (14.04.2011)Адрес для переписки:  
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные  
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(71) Заявитель(и):

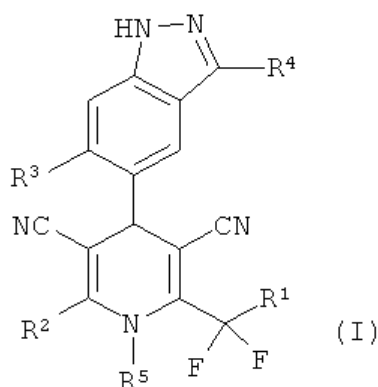
**БАЙЕРФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)**

(72) Автор(ы):

**МИХЕЛЬС Марти (DE),  
ФОЛЛЬМАНН Маркус (DE),  
ВАКАЛОПУЛОС Александрос (DE),  
ЦИММЕРМАНН Катя (DE),  
ТОЙШ Николь (DE),  
ЛОБЕЛЛЛЬ Марио (DE),  
БИРЕР Доналд (DE),  
ЭНГЕЛЬ Карен (DE),  
КИССЕЛЬ Мария (DE)**(54) **ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3,5-ДИЦИАНО-4-(1Н-ИНДАЗОЛ-5-ИЛ)-2,6-ДИМЕТИЛ-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в которой

 $R^1$  означает водород, фтор, метил или этил, $R^2$  означает метил, дифторметил или трифторметил, $R^3$  означает водород или фтор, $R^4$  означает водород, метил или этил,

и

R<sup>5</sup> означает водород или метил,  
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат и/или сольват.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой

R<sup>5</sup> означает водород,  
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат и/или сольват.

3. Соединение формулы (I) по п.1, в которой

R<sup>1</sup> означает водород или фтор,  
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат и/или сольват.

4. Соединение формулы (I) по п.1, в которой

R<sup>1</sup> означает водород или фтор,

R<sup>2</sup> означает метил или дифторметил,

R<sup>3</sup> означает водород или фтор,

R<sup>4</sup> означает водород или метил,

и

R<sup>5</sup> означает водород,  
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат и/или сольват.

5. Соединение формулы (I) по п.1, причем соединение выбирают из группы, включающей

рац-2-метил-4-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

(4R)-2-метил-4-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

(4S)-2-метил-4-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

рац-2-(дифторметил)-4-(6-фтор-3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

(4R)-2-(дифторметил)-4-(6-фтор-3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

(4S)-2-(дифторметил)-4-(6-фтор-3-метил-1H-индазол-5-ил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

2,6-бис(дифторметил)-4-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

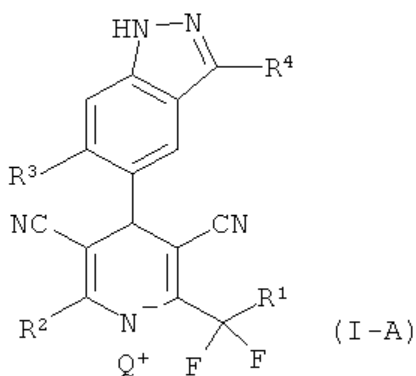
2,6-бис(дифторметил)-4-(6-фтор-3-метил-1H-индазол-5-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

и

рац-4-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-2-метил-6-(трифторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат и/или сольват.

6. Соединение по п.1, соответствующее формуле (I-A)



в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5,

и

$Q^+$  означает катион щелочного металла или четвертичный аммониевый катион, или его гидрат или сольват.

7. Соединение формулы (I-A) по п.6, в которой

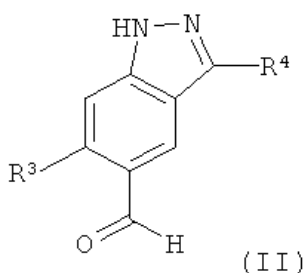
$Q^+$  означает катион натрия или калия, или катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония (холина),

или его гидрат или сольват.

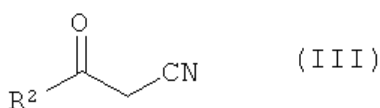
8. Соединение формулы (I-A) по п.6, в которой

$Q^+$  означает катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония (холина), или ее гидрат или сольват.

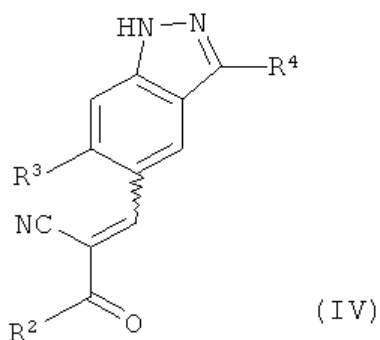
9. Способ получения соединения формулы (I) по пп.1-5, и/или соединений формулы (I-A) по пп.6-8, отличающийся тем, что индазолилальдегид формулы (II)



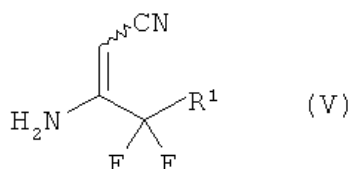
в которой  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5, вначале подвергают реакции с кетонитрилом формулы (III)



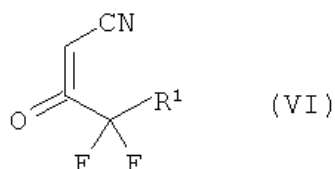
или с его энолатом натрия, в которой  $R^2$  имеет значения, приведенные по пп.1-5, в присутствии кислоты, комбинации основание/кислота и/или дегидратирующего реагента с получением соединения формулы (IV)



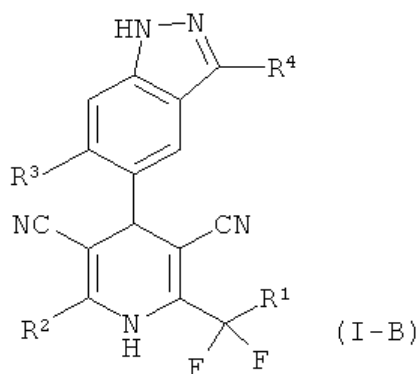
в которой  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5,  
и с последующей его конденсацией или с аминонитрилом формулы (V)



в которой  $R^1$  имеет значения, приведенные по пп.1-5,  
или с кетонитрилом формулы (VI)



в которой  $R^1$  имеет значения, приведенные по пп.1-5,  
в присутствии источника аммония, такого как ацетат аммония, с получением соединения формулы (I-B)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5,  
после чего при необходимости проводят

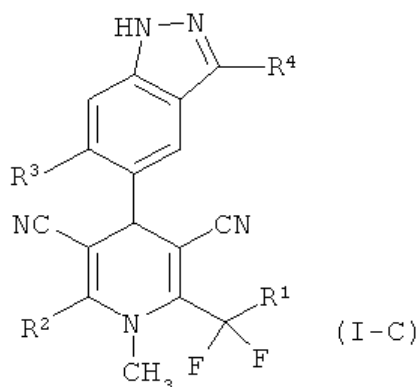
[A] N-метилирование дигидропиридина с использованием соединения формулы (VII)



в которой

X означает отщепляемую группу, такую как галоид, мезилат, трифлат, тозилат или сульфат,

в присутствии основания с получением соединения формулы (I-C)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5,  
или

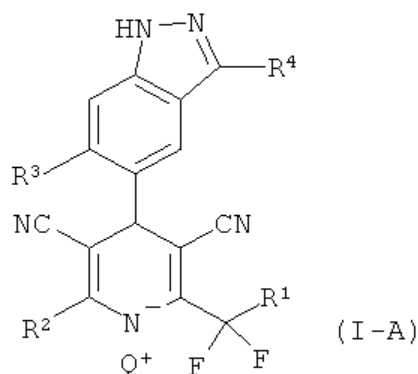
[B] образование дигидропиридиновой соли в результате взаимодействия с реагентом

формулы (VIII)



в которой  $Q^+$  имеет значения, приведенные по пп.6-8,  
и

$Z^-$  представляет собой основной ион, такой как гидроксид, карбонат или бикарбонат, с получением 1,4-дигидропиридиновой соли формулы (I-A)



в которой  $R^1, R^2, R^3, R^4$  имеют значения, приведенные по пп.1-5, и  $Q^+$  имеет значения, приведенные по пп.6-8,

после чего при необходимости следует (i) разделение соединений формулы (I-B) и (I-C) на их соответствующие энантиомеры, предпочтительно хроматографическими методами, и/или (ii) превращение соединений формулы (I-B) и (I-C) или солей формулы (I-A) в их соответствующие гидраты или сольваты путем их обработки соответствующими сольвентами.

10. Соединение по одному из пп.1-8 для лечения или профилактики болезней.

11. Применение соединения по одному из пп.1-8 для приготовления фармацевтических композиций для лечения или профилактики пролиферативных нарушений клеток.

12. Применение по п.11, при котором пролиферативное нарушение клеток является раком.

13. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по одному из пп.1-8 или его гидрат или сульфат и фармацевтически приемлемый эксципиент.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что дополнительно включает один или несколько терапевтических агентов.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой дополнительный терапевтический агент является противоопухолевым агентом.

16. Фармацевтическая композиция по одному из пп.13-15 для лечения и профилактики пролиферативного нарушения клеток.

17. Метод лечения и профилактики пролиферативного нарушения клеток у млекопитающих животных, включающий назначение страдающему млекопитающему животному терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по одному из пп.1-8 или фармацевтической композиции по одному из пп.13-15.

18. Метод по п.17, при котором пролиферативное нарушение клеток представляет собой рак.

19. Метод по п.18, при котором рак является раком молочной железы, раком дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочеиспускательного тракта, глаза, печени, кожи, головы или шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы или отдаленными метастазами твердой опухоли.

20. Метод по п.18, при котором соединение по одному из пп.1-8, или фармацевтическую композицию по одному из пп.13-15 назначают в сочетании с хирургической или радиационной терапией.