

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019037**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.12.30

(21) Номер заявки
201071299

(22) Дата подачи заявки
2009.05.12

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) 5-[5-[2-[3,5-БИС(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ-2-МЕТИЛПРОПАНОИЛ]МЕТИЛАМИНО]-4-(4-ФТОР-2-МЕТИЛФЕНИЛ)]-2-ПИРИДИНИЛ]-2-АЛКИЛПРОЛИНАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА NK1

(31) 0808747.0

(32) 2008.05.14

(33) GB

(43) 2011.06.30

(86) PCT/EP2009/055700

(87) WO 2009/138393 2009.11.19

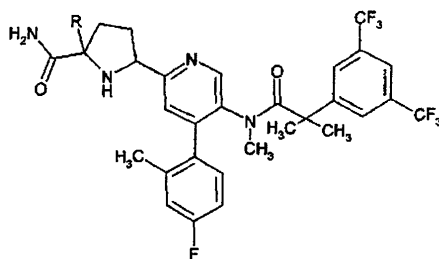
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕРР ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Альваро Джузеппе, Мараско Агостино
(IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A-2006013050
WO-A-2007028654
WO-A-2005002577
WO-A-03006016
WO-A-2007042250

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R представляет собой C₁₋₄-алкил



(I)

пригодному для лечения заболеваний и состояний, при которых является полезным антагонизм в отношении рецептора NK1.

B1

019037

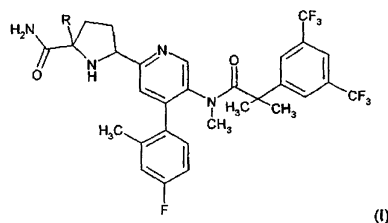
019037

B1

Настоящее изобретение относится к новым пиридин-пролинамидным соединениям с фармакологической активностью, к способу их получения, к содержащим их композициям и к их медицинскому применению.

В WO 2005/002577 (F. Hoffmann-La Roche AG), WO 2006/013050 (F. Hoffmann-La Roche AG) и WO 2007/028654 (SmithKline Beecham Corporation) описан ряд производных пиридина, которые охарактеризованы как двойные антагонисты NK1/NK3, пригодные для лечения шизофрении. В WO 02/16324 (F. Hoffmann-La Roche AG) описаны производные 4-фенилпиридина в качестве антагонистов рецепторов NK1.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где R представляет собой C₁₋₄-алкил.

Соединения формулы (I) могут образовывать кислотно-аддитивные соли с такими кислотами, как традиционные фармацевтически приемлемые кислоты, например малеиновая, соляная, бромистоводородная, фосфорная, уксусная, фумаровая, салициловая, серная, лимонная, молочная, миндальная, винная, п-толуолсульфоновая, бензойная и метансульфоновая.

Некоторые из соединений по данному изобретению можно кристаллизовать или перекристаллизовать из растворителей, таких как водные и органические растворители. В таких случаях могут образовываться сольваты. Данное изобретение включает стехиометрические сольваты, включая гидраты, а также соединения, содержащие переменные количества воды, которые можно получать такими способами, как лиофилизация.

Таким образом, соли, сольваты и гидраты соединений формулы (I) составляют один из аспектов изобретения.

Как применяют в настоящем документе, термин "соль" относится к любой соли соединения по настоящему изобретению, полученной из неорганической или органической кислоты или основания, четвертичным аммонийным солям и внутренним солям. Фармацевтически приемлемые соли особенно подходят для медицинского применения, ввиду их большей растворимости в воде относительно исходных соединений. У таких солей должны явно присутствовать фармацевтически приемлемые анион или катион. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению включают кислотно-аддитивные соли, образуемые с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, йодисто-водородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, и с органическими кислотами, такими как винная, уксусная, трифторуксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, муравьиная, пропионовая, гликолевая, глюконовая, малеиновая, янтарная, камфорсульфоновая, изетионовая, муциновая, гентизиновая, изоникотиновая, сахарная, глюкуроновая, фуранкарбоновая, глутаминовая, аскорбиновая, антралиловая, салициловая, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (пальмовая), метансульфоновая, этансульфоновая, пантотеновая, стеариновая, сульфаниловая, альгинатная, галактуроновая и арилсульфоновая, например бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты. Соли с фармацевтически неприемлемым анионом входят в объем изобретения как пригодные промежуточные соединения для получения фармацевтически приемлемых солей и/или для применения в нетерапевтических, например, *in vitro*, условиях.

Изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) можно получать в виде кристаллических форм. Следует понимать, что эти кристаллические формы или их смесь включены в объем изобретения.

Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений формулы (I) могут существовать в виде полиморфных форм, которые включены в настоящее изобретение.

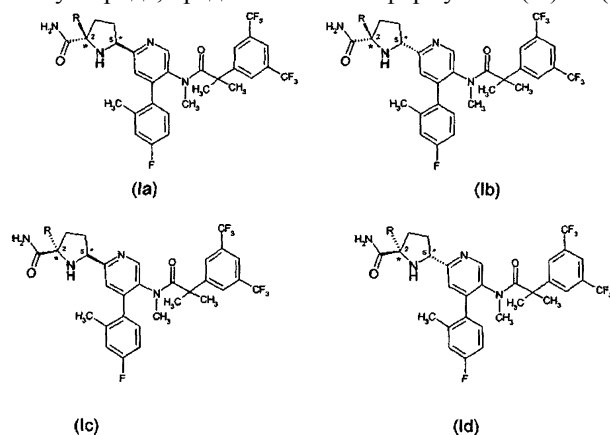
Далее в настоящем документе соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и их кристаллические формы, определенные в любом аспекте изобретения (за исключением промежуточных соединений в химических процессах), обозначают как "соединения по изобретению".

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, идентичные соединениям, описанным формулой (I), не считая того, что один или несколько атомов заменены атомами с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, как правило, присутствующими в природе. Примеры изотопов, которые можно вводить в соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфо-

ра, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I .

Соединения по изобретению, содержащие указанные выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C , пригодны в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Особенно предпочтительны изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод 14, т.е. ^{14}C , вследствие простоты их получения и детекции. Изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно пригодны в ПЕТ (позитронно-эмиссионная томография), а изотопы ^{125}I особенно пригодны в СПЕКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), все пригодные для томографии головного мозга. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например увеличенное время полужизни *in vivo* или необходимость меньших доз и, таким образом, в некоторых обстоятельствах может являться предпочтительной. Меченные изотопами соединения по изобретению, как правило, можно получать, выполняя способы, описанные в разделах "Схемы" и/или "Примеры" ниже, заменяя немеченый изотопом реагент легкодоступным меченым изотопом реагентом.

Специалистам в данной области понятно, что соединения формулы (I) содержат два ассиметричных атома углерода (а именно атом углерода, представленный в формулах с (Ia) по (Id) как*.



Изображенная в виде клина связь означает, что связь находится над плоскостью бумаги и ее обозначают как β -конфигурация. Изображенная пунктирным клином связь означает, что связь находится ниже плоскости бумаги и находится в α -конфигурации.

Конфигурация у атома углерода 5 пирролидинового кольца является S для соединений (Ia) и (Ic) и R для соединений (Ib) и (Id).

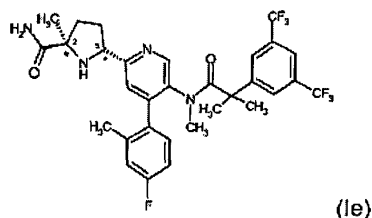
Присваивание R- или S-конфигурации проводили по правилам Cahn, Ingold and Prelog, *Experientia* 1956, 12, 81.

Следует понимать, что данное изобретение относится ко всем указанным выше диастереоизомерам или энантиомерам соединения формулы (I) и их смесям, включающим рацематы и, если не указано иначе, указание на соединение формулы (I) включает все указанные стереоизомерные формы.

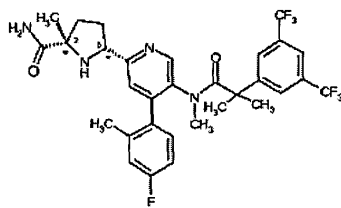
В одном из вариантов осуществления изобретения R представляет собой метил.

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению выбрано из списка, состоящего из

(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамида (Ie);

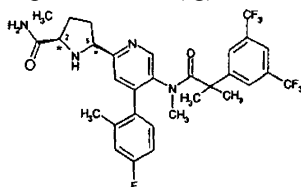


(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинамида (If);



(If)

(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ig);



(Ig)

или фармацевтически приемлемые соли (Ie), (If) или (Ig).

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид (Ie).

В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению представляет собой гидрохлорид (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению представляет собой бис-гидрохлорид (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

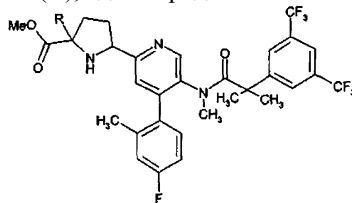
В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения, соединения по изобретению представляет собой соль винной кислоты (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой бензоат (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой соль фумаровой кислоты (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой соль лимонной кислоты (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (Ie).

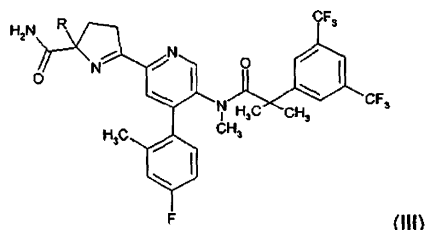
Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль получают способом, включающим реакцию соединения формулы (II), где R представляет собой C₁₋₄-алкил,



(II)

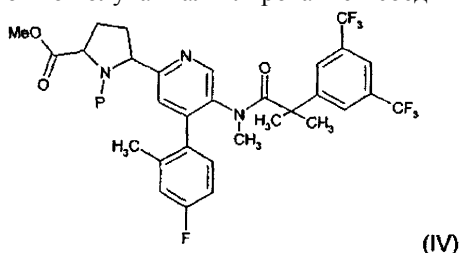
с аммиаком в подходящем растворителе, таком как метанол, при подходящей температуре, такой как 20-70°C, необязательно с последующим преобразованием в фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном варианте осуществления соединения по изобретению можно получать способом, включающим восстановление соединения формулы (III)



где R представляет собой C_{1-4} -алкил, с применением подходящего восстановителя, такого как $NaBH_4$ в подходящем растворителе, таком как THF или метанол, при подходящей температуре в диапазоне от $0^\circ C$ до комнатной температуры, или с раствором комплекса боран-тетрагидрофуран в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от $-78^\circ C$ до комнатной температуры или с цианоборогидридом натрия или триацетоксидоборогидридом в присутствии трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, необязательно с последующим преобразованием в фармацевтически приемлемую соль.

Соединение формулы (II) можно получать алкилированием соединения формулы (IV)

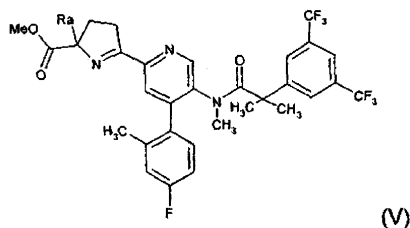


где P представляет собой подходящую защитную группу, с последующим удалением защитной группы P. Реакция алкилирования, как правило, включает реакцию соединения формулы (IV) с подходящим основанием, таким как бис(триметилсилил)амид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, при подходящей температуре в диапазоне от $-78^\circ C$ до комнатной температуры в течение периода времени в диапазоне от нескольких минут до нескольких часов, с последующим добавлением *in situ* подходящего электрофила R-X, где R представляет собой C_{1-4} -алкил и X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген (т.е. йод), метилсульфонил, тозил, трифторметансульфонил, при подходящей температуре в диапазоне от $-78^\circ C$ до высокой температуры.

Удаление защитной группы P можно проводить хорошо известными способами удаления защитной группы N.

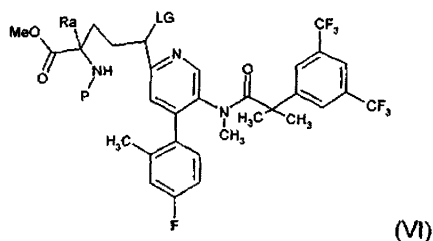
Таким образом, например, когда P представляет собой Boc, указанную реакцию снятия защиты можно проводить с трифторуксусной кислотой в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

В дополнительном варианте осуществления изобретения соединения формулы (II) или (IV) можно получать восстановлением иминового соединения формулы (V)



где Ra представляет собой водород или C_{1-4} -алкил, с применением подходящего восстановителя, такого как $NaBH_4$, в подходящем растворителе, таком как THF или метанол, при подходящей температуре в диапазоне от $0^\circ C$ до комнатной температуры, или с раствором комплекса боран-тетрагидрофуран в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от $-78^\circ C$ до комнатной температуры, или с цианоборогидридом натрия в присутствии насыщенного раствора водного NH_4Cl в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, необязательно с последующей защитой N амина защитной группой P.

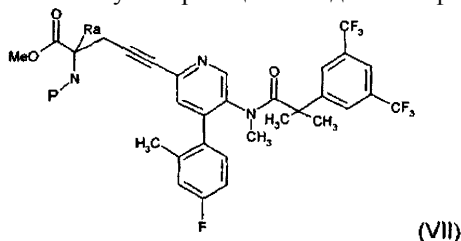
В дополнительном варианте осуществления изобретения соединения формулы (II) или (IV) можно получать реакцией соединения формулы (VI), где Ra представляет собой водород или C_{1-4} -алкил,



LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как мезилат или тозилат, а Р представляет собой подходящую защитную группу азота, такую как трет-бутилоксикарбонил (Вос), где реакция включает снятие защиты, обеспечиваемой защитной группой азота Р, с последующей реакцией циклизации полученного промежуточного соединения со снятой защитой *in situ* с формированием производного пролина, необязательно с последующей защитой N амина защитной группой Р с получением (II) или (IV).

Таким образом, например, когда Р представляет собой Вос, указанная реакция снятия защиты, как правило, может включать реакцию соединения формулы (VI) со смесью дихлорметана и трифторуксусной кислоты. Циклизацию *in situ* можно проводить при выделении продукта реакции, используя водный карбонат натрия при комнатной температуре.

Соединение формулы (V) можно получать реакцией соединения формулы (VII)

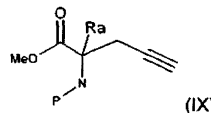
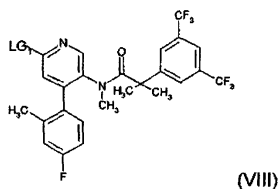


где Ra представляет собой водород или C₁₋₄-алкил, Р представляет собой подходящую защитную группу азота, такую как трет-бутилоксикарбонил (Вос), где реакция включает снятие защиты, обеспечиваемой защитной группой азота Р, с последующей катализируемой металлами внутримолекулярной циклизацией полученного в результате свободного сложного аминоксифира *in situ* с образованием соединения (V).

Например, когда Р представляет собой Вос, указанная реакция снятия защиты, как правило, может включать реакцию соединения формулы (V) с трифторуксусной кислотой в дихлорметане. Затем промежуточное соединение со снятой защитой можно преобразовывать в цикл с применением подходящего металлического катализатора, такого как катализатор Ag(I), например AgOTf, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, при комнатной температуре.

Дополнительные подходящие металлические катализаторы для указанной реакции циклизации включают, например, катализаторы Pd(II), такие как PdCl₂ (MeCN)₂, см. Bart C.J. van Esseveldt et al. J. Org.Chem. 2005, 70, 1791-1795.

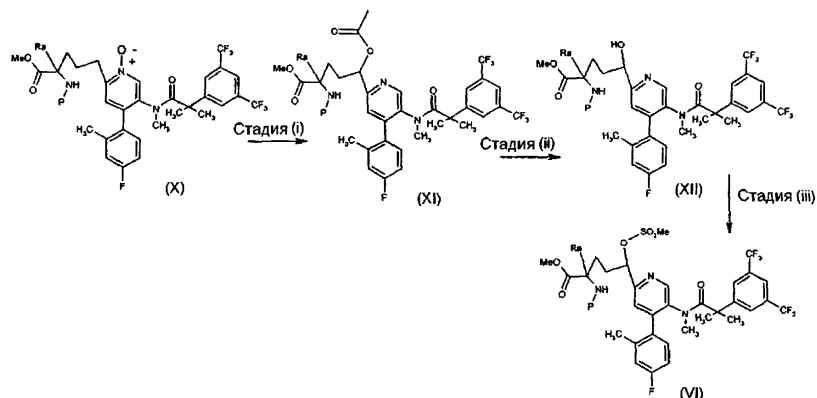
Соединения формулы (VII) можно получать связыванием по Соногашира соединения формулы (VIII), где LG1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как атом галогена (например, хлора)



с сложным ацетиленовым аминоксифиром (IX), где Р представляет собой защитную группу азота, а Ra представляет собой водород или C₁₋₄-алкил, в присутствии CuI. Эту реакцию можно проводить в инертном растворителе в присутствии палладия (0). Примеры подходящих палладиевых катализаторов включают в качестве неограничивающих примеров тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0). Также возможно получать катализатор с палладием(0) *in situ* с использованием источников палладия(II). Примеры подходящих источников палладия(II) включают в качестве неограничивающих примеров ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), трифторацетат палладия(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) и дихлорид бис(дифенилфосфиноферроцен)палладия(II). Подходящие растворители для этой реакции включают в качестве неограничивающих примеров триэтиламин, диизопропиламин, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, бензол, 1,2-диметоксизтан и 1-метил-2-пирролидинон. В реакцию при желании в качестве добавок можно включать основания и фосфины. Примеры подходящих оснований включают триалкиламины, например, такие как

триэтиламин, диизопропиламин и их смеси. Примеры подходящих фосфиновых добавок включают в качестве неограничивающих примеров трифенилфосфин, трибутилфосфин и этилен-бис(дифенилфосфин).

Соединения формулы (VI), где LG представляет собой мезилатную группу, можно получать по следующей схеме:

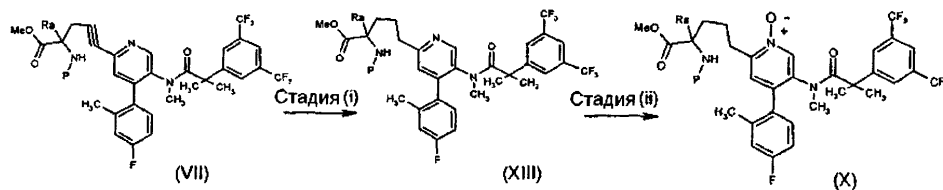


Стадия (i), как правило, включает реакцию N-оксида формулы (X), где Ra представляет собой водород или C₁₋₄-алкил, а P представляет собой азотную группу, с уксусным ангидридом при 100°C, см. V. Boekelheide Journal of American Chemical Society 1954, vol. 76, pages 1286-1291.

Стадия (ii), как правило, включает катализируемый основанием гидролиз соединения формулы (XI) с Na₂CO₃ в присутствии подходящего растворителя, такого как спирт, т.е. метанол.

Стадия (iii), как правило, включает реакцию соединения формулы (XII) с метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего растворителя, такого как дихлорметан, и подходящего основания, такого как триэтиламин.

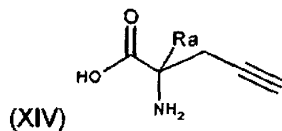
Соединения формулы (X) можно получать по следующей схеме:



Стадия (i), как правило, включает восстановление сложного ацетиленового аминоксифира (VII), где Ra представляет собой водород или C₁₋₄-алкил, а P представляет собой азотную группу, с применением традиционных способов восстановления, подходящих для таких соединений. Подходящие условия восстановления очевидны специалистам в области органического синтеза и могут включать, например, палладий на угле в атмосфере водорода.

Стадия (ii), как правило, включает окисление (XIII) с применением подходящего окислителя, такого как 3-хлорпероксибензойная кислота (m-CPBA), в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Соединения формулы (IX) можно получать из соответствующего пропаргильного производного глицина (XIV), где Ra представляет собой водород или C₁₋₄-алкил, известным специалисту общепринятым способом получения сложного эфира из кислоты и защиты азотной группы, см. Floris P.J.T. Rutjes, Advanced Synthesis & Catalysis, 346(7), 823-834; 2004.



Соединения формулы (III) можно получать реакцией соединения формулы (V), где Ra представляет собой C₁₋₄-алкил, с аммиаком в подходящем растворителе, таком как метанол, при подходящей температуре, такой как 20-70°C.

Когда желательно выделять соединение формулы (I) в виде соли, например фармацевтически приемлемой соли, это можно осуществлять реакцией соединения формулы (I) в форме свободного основания с соответствующим количеством подходящей кислоты и в подходящем растворителе, таком как спирт (например этанол или метанол), сложный эфир (например этилацетат) или простой эфир (например простой диэтиловый эфир или тетрагидрофуран).

Фармацевтически приемлемые соли также можно традиционными способами получать из других солей, включая другие фармацевтически приемлемые соли, соединений формулы (I).

Когда необходим конкретный энантиомер или диастереоизомер соединения формулы (I), его можно

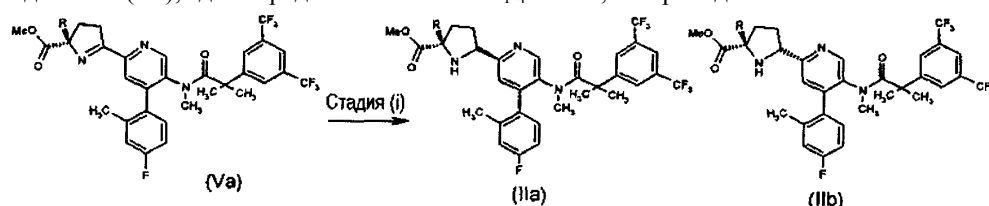
получать, например, из соответствующего необязательно активного исходного вещества (XIV), т.е. L-пропаргилового производного глицина (XIVa) и D-пропаргилового производного глицина (XIVb), где Ra представляет собой водород или представляет собой C₁₋₄-алкил, любым из описываемых в настоящем документе общих способов.



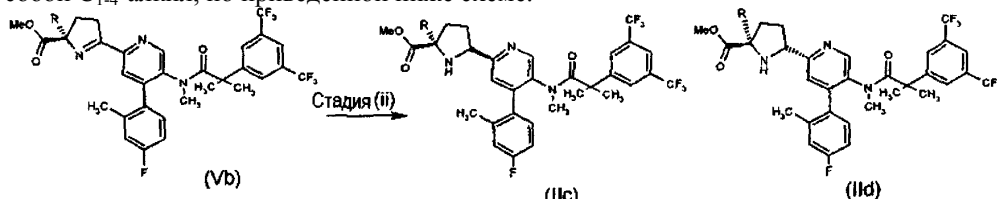
Таким образом, например, диастереоизомеры (Ia) и (Ib) можно получать, исходя из (XIVa), где Ra представляет собой C₁₋₄-алкил, а диастереоизомеры (Ic) и (Id) можно получать, исходя из (XIVb), где Ra представляет собой C₁₋₄-алкил, описываемыми в настоящем документе общими способами с последующим разделением смеси диастереоизомеров на подходящей стадии процесса.

Альтернативно диастереоизомеры (Ia) (Ib) (Ic) и (Id) можно получать, например, исходя из (XIVa) или (XIVb), где Ra представляет собой водород, описываемыми в настоящем документе общими способами с последующим разделением смеси диастереоизомеров на подходящей стадии процесса.

Таким образом, диастереоизомеры формулы (II), а именно (IIa) и (IIb), можно получать из промежуточного соединения (Va), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме

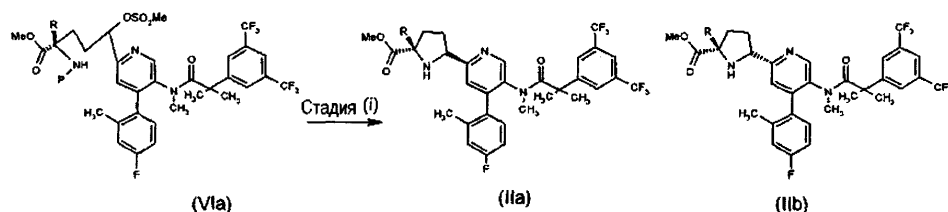


а диастереоизомеры (IIc) и (IId) можно получать из промежуточного соединения (Vb), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме.

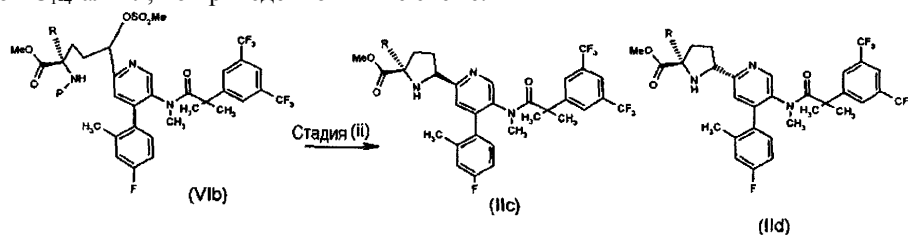


Стадии (i) и (ii) включают восстановление с получением смеси из двух диастереоизомеров (IIa) и (IIb) и смеси из двух диастереоизомеров (IIc) и (IId), соответственно, таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединений (II) из соединений (V), с последующим разделением указанной смеси диастереоизомеров на отдельные диастереоизомеры традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

В дополнительном варианте осуществления изобретения диастереоизомеры (IIa) и (IIb) можно получать из промежуточного соединения (VIa), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме



а диастереоизомеры (IIc) и (IId) можно получать из промежуточного соединения (VIb), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме.

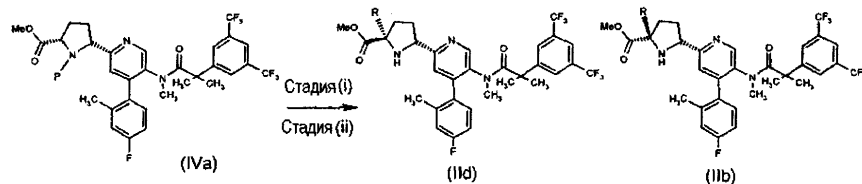


Стадии (i) и (ii) включают циклизацию с получением смеси из двух диастереоизомеров (IIa) и (IIb) и смеси из двух диастереоизомеров (IIc) и (IId) таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединений (II) из соединений (VI), с последующим разделением указанной смеси диастерео-

изомеров традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Стадии (i) и (ii) также включают удаление защитной группы Р.

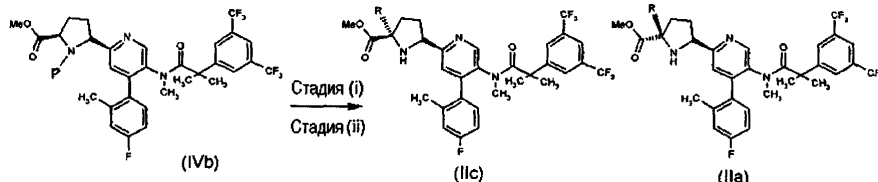
В дополнительном варианте осуществления изобретения диастереоизомеры (II_d) и (II_b) можно получать из промежуточного соединения (IV_a) по приведенной ниже схеме.



Стадия (i) включает реакцию алкилирования подходящим электрофилом R-X, где R представляет собой C₁₋₄-алкил, а X представляет собой подходящую уходящую группу, с получением смеси из двух N-защищенных диастереоизомеров (II_d) и (II_b) таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединений (II) из соединений (IV), с последующим разделением указанной смеси диастереоизомеров традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Стадия (ii) включает удаление защитной группы Р.

В дополнительном варианте осуществления изобретения диастереоизомеры (II_a) и (II_c) можно получать из промежуточного соединения (IV_b) по приведенной ниже схеме.

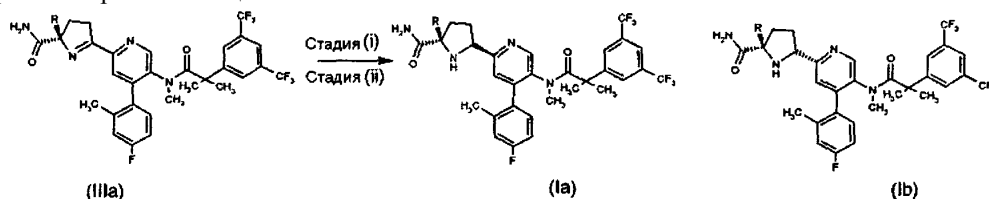


Стадия (i) включает реакцию алкилирования подходящим электрофилом R-X, где R представляет собой C₁₋₄-алкил, а X представляет собой подходящую уходящую группу, с получением смеси из двух N-защищенных диастереоизомеров (II_c) и (II_a), таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединений (II) из соединений (IV), с последующим разделением указанной смеси диастереоизомеров традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

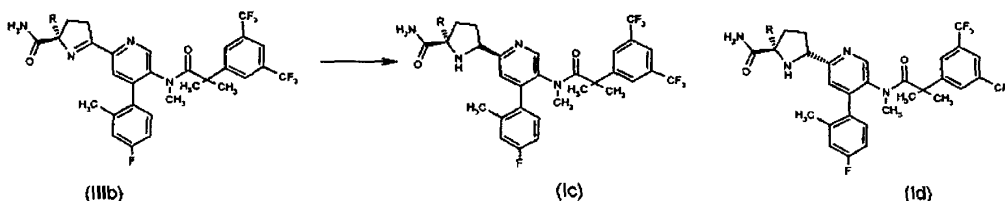
Стадия (ii) включает удаление защитной группы Р.

Соединения (II_a), (II_b), (II_c) и (II_d) можно преобразовывать в (I_a), (I_b), (I_c) и (I_d) таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединения формулы (I) из (II).

В дополнительном варианте осуществления диастереоизомеры формулы (I), а именно (I_a) и (I_b) можно получать из диастереоизомера (III_a), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме посредством восстановления с получением смеси из двух диастереоизомеров (I_a) и (I_b), таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединения (I) из соединения (III), с последующим разделением указанной смеси диастереоизомеров традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.



Таким образом, диастереоизомеры формулы (I), а именно (I_c) и (I_d), можно получать из диастереоизомера (III_b), где R представляет собой C₁₋₄-алкил, по приведенной ниже схеме восстановлением с получением смеси из двух диастереоизомеров (I_c) и (I_d), таким же способом, как описан в настоящем документе для получения соединения (I) из соединения (III), с последующим разделением указанной смеси диастереоизомеров традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.



Соединения формулы (VIII) можно получать способами, предоставленными в WO 2005/002577.

Соединение (XIV) представляет собой известное соединение (Martin et al. *Angewandte Chemie, International Edition* (2006), 45(9), 1439-1442).

Соединения формул (XIV_a) или (XIV_b) можно получать из рацемической смеси соединения (XIV)

традиционным способом, известным для разделения энантиомеров из рацемической смеси.

Альтернативно, соединения формулы (XIVa) или (XIVb), где Ra представляет собой водород, являются коммерчески доступными, например, в Bachem AG, CSPS Pharmaceuticals, Inc и Nagase & Co., Ltd. Соединения формулы (XIVb), где Ra представляет собой метил, являются коммерчески доступными в Nagase & Co., Ltd.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают аффинностью к тахикининам, включая вещество Р и другие нейрокинины, и являются их специфичными антагонистами.

Тахикинины представляют собой семейство пептидов, содержащих общую С-концевую последовательность (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂). Они активно вовлечены в физиологию низших и высокоразвитых организмов. У млекопитающих основными тахикининами являются вещество Р (с, Р), нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKВ), которые действуют в качестве нейромедиаторов и нейромодуляторов. Тахикинины млекопитающих могут вносить вклад в патофизиологию ряда заболеваний человека.

Идентифицировано три типа тахикининовых рецепторов, а именно NK1 (предпочитающих SP), NK2 (предпочитающих NKA) и NK3 (предпочитающих NKВ), которые широко распространены по всей центральной нервной системе (ЦНС) и периферической нервной системе.

В частности, соединения по изобретению являются селективными антагонистами рецепторов NK1.

Селективность соединений по изобретению к рецепторам NK1 более чем в 100 раз превышает селективность к рецепторам NK2 и NK3.

Соединения по изобретению пригодны для лечения состояний, для которых благоприятен антагонизм в отношении рецептора NK1.

В контексте настоящего изобретения термины, описывающие показания, используемые в настоящем документе, классифицированы в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, опубликованном American Psychiatric Association (DSM-IV) и/или в International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). Различные подтипы нарушений, указанных в настоящем документе, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Числа в скобках после перечисляемых ниже заболеваний относятся к классификационному коду в DSM-IV.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут являться пригодными для лечения следующих нарушений:

Депрессия и аффективные расстройства, включая депрессивный эпизод тяжелой степени, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивные нарушения, включая депрессивное нарушение тяжелой степени, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство без дополнительных уточнений (311); биполярные расстройства, включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (повторяющиеся депрессивные эпизоды тяжелой степени с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство без дополнительных уточнений (296.80); другие аффективные расстройства, включая аффективное расстройство вследствие общего медицинского состояния (293.83), которое включает подтипы с признаками депрессии, с подобным депрессии эпизодом тяжелой степени, с маниакальными признаками и со смешанными признаками, индуцированное веществом аффективное расстройство (включая подтипы с признаками депрессии, с маниакальными признаками и со смешанными признаками) и аффективное расстройство без дополнительных уточнений (296.90).

Тревожные расстройства, включая паническую атаку;

панические расстройства, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобия; агорафобия без панического расстройства в анамнезе (300.22), специфическая фобия (300.29, ранее простая фобия), включая подтипы типа фобии животных, типа фобии природной среды, типа фобии инъекции крови-повреждения, ситуационного типа и других типов), социофобия (социальное тревожное расстройство, 300.23), обсессивно-компульсивное расстройство (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), острое стрессовое расстройство (308.3), генерализованное тревожное расстройство (300.02), тревожное расстройство вследствие общего медицинского состояния (293.84), индуцированное веществом тревожное расстройство, тревожное расстройство боязни разлуки (309.21), расстройства адаптации с тревогой (309.24) и тревожное расстройство без дополнительных уточнений (300.00).

Связанные с веществами расстройства, включая расстройства, вызванные потреблением веществ, такие как зависимость от вещества, потребность в веществе и злоупотребление веществом; индуцированные веществами расстройства, так как интоксикация веществом, синдром отмены вещества, индуцированный веществом делирий, индуцированное веществом стойкая деменция, индуцированное веществом стойкое амнестическое расстройство, индуцированное веществом психотическое расстройство, индуцированное веществом аффективное расстройство, индуцированное веществом тревожное расстройство, индуцированная веществом сексуальная дисфункция, индуцированное веществом расстройство сна и галлюциногенное стойкое расстройство восприятия (возвраты галлюцинаций); вызванные употреблением алкоголя расстройства, такие как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольная интоксикация (303.00), синдром отмены алкоголя (291.81), делирий вследствие алкогольной интоксикации, делирий вследствие отмены алкоголя, индуцированная алкоголем стойкая деменция, ин-

дуцированное алкоголем стойкое амнестическое расстройство, индуцированное алкоголем психотическое расстройство, индуцированное алкоголем аффективное расстройство, индуцированное алкоголем тревожное расстройство, индуцированная алкоголем сексуальная дисфункция, индуцированное алкоголем расстройство сна и связанное с алкоголем расстройство без дополнительных уточнений (291.9); связанные с амфетаминами (или амфетаминоподобные) расстройства, такие как амфетаминовая зависимость (304.40), злоупотребление амфетаминами (305.70), интоксикация амфетаминами (292.89), синдром отмены амфетаминов (292.0), делирий вследствие интоксикации амфетаминами, индуцированное амфетаминами психотическое расстройство, индуцированное амфетаминами аффективное расстройство, индуцированное амфетаминами тревожное расстройство, индуцированная амфетаминами сексуальная дисфункция, индуцированное амфетаминами расстройство сна и связанное с амфетаминами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с кофеином расстройства, такие как интоксикация кофеином (305.90), индуцированное кофеином тревожное расстройство, индуцированное кофеином расстройство сна и связанное с кофеином расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с каннабиоидами расстройства, такие как зависимость от каннабиодов (304.30), злоупотребление каннабиоидами (305.20), интоксикация каннабиоидами (292.89), делирий вследствие интоксикации каннабиоидами, индуцированное каннабиоидами психотическое расстройство, индуцированное каннабиоидами тревожное расстройство и связанное с каннабиоидами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с кокаином расстройства, такие как кокаиновая зависимость (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), интоксикация кокаином (292.89), синдром отмены кокаина (292.0), делирий вследствие интоксикации кокаином, индуцированное кокаином психотическое расстройство, индуцированное кокаином аффективное расстройство, индуцированное кокаином тревожное расстройство, индуцированная кокаином сексуальная дисфункция, индуцированное кокаином расстройство сна и связанное с кокаином расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с галлюциногенами расстройства, такие как зависимость от галлюциногенов (304.50), злоупотребление галлюциногенами (305.30), интоксикация галлюциногенами (292.89), обусловленное галлюциногенами стойкое расстройство восприятия (возвраты галлюцинаций) (292.89), делирий вследствие интоксикации галлюциногенами, индуцированное галлюциногенами психотическое расстройство, индуцированное галлюциногенами аффективное расстройство, индуцированное галлюциногенами тревожное расстройство и связанное с галлюциногенами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с летучими веществами расстройства, такие как зависимость от летучих веществ (304.60), злоупотребление летучими веществами (305.90), интоксикация летучими веществами (292.89), делирий вследствие интоксикации летучими веществами, индуцированная летучими веществами стойкая деменция, индуцированное летучими веществами психотическое расстройство, индуцированное летучими веществами аффективное расстройство, индуцированное летучими веществами тревожное расстройство и связанное с летучими веществами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с никотином расстройства, такие как никотиновая зависимость (305.1), синдром отмены никотина (292.0) и связанное с никотином расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с опиоидами расстройства, такие как опиоидная зависимость (304.00), злоупотребление опиоидами (305.50), интоксикация опиоидами (292.89), синдром отмены опиоидов (292.0), делирий вследствие интоксикации опиоидами, индуцированное опиоидами психотическое расстройство, индуцированное опиоидами аффективное расстройство, индуцированная опиоидами сексуальная дисфункция, индуцированное опиоидами расстройство сна и связанное с опиоидами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с фенциклидином (или фенциклидиноподобные) расстройства, такие как фенциклидиновая зависимость (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), делирий вследствие интоксикации фенциклидином, индуцированное фенциклидином психотическое расстройство, индуцированное фенциклидином аффективное расстройство, индуцированное фенциклидином тревожное расстройство и связанное с фенциклидином расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанные с седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройства, такие как зависимость от седативных, снотворных или анксиолитических средств (304.10), злоупотребление седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (305.40), интоксикация седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (292.89), синдром отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств (292.0), делирий вследствие интоксикации седативными, снотворными или анксиолитическими средствами, делирий вследствие отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств, индуцированная седативными, снотворными или анксиолитическими средствами стойкая деменция, индуцированное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами стойкое амнестическое расстройство, индуцированное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами психотическое расстройство, индуцированное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами аффективное расстройство, индуцированное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами тревожное расстройство, индуцированная седативными, снотворными или анксиолитическими средствами сексуальная дисфункция, индуцированное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройство сна и связанное с седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройство без дополнительных уточнений (292.9); связанное с употреблением нескольких веществ расстройство, такие как зависимость от

нескольких веществ (304.80); и другие (или неизвестные) расстройства, связанные с веществами, такими как анаболические стероиды, летучие нитраты и закись азота.

Расстройства сна, включая первичные расстройства сна, такие как диссомнии, такие как первичная бессонница (307.42), первичная гиперсомния (307.44), связанные с нарушением дыхания расстройства сна (780.59), расстройство сна вследствие нарушения циркадианного ритма (307.45) и диссомния без дополнительных уточнений (307.47); первичные расстройства сна, такие как парасомнии, такие как ночные кошмары (307.47), страх сна (307.46), снохождение (307.46) и парасомния без дополнительных уточнений (307.47); расстройства сна, связанные с другим психическим расстройством, такие как бессонница, связанная с другим психическим расстройством (307.42) и гиперсомния, связанная с другим психическим расстройством (307.44); расстройство сна вследствие общего медицинского состояния, в частности нарушения сна, ассоциированные с такими заболеваниями как неврологические нарушения, нейропатическая боль, синдром беспокойных ног, заболевания сердца и легких; и индуцированное веществами расстройство сна, включая подтипы типа бессонницы, типа гиперсомнии, типа парасомнии и смешанного типа; апноэ во сне и синдром нарушения суточного ритма.

Расстройства приема пищи, такие как нервная анорексия (307.1), включая подтипы типа ограничения и типа неумеренного переизбытка/приема слабительных; нервная булимия (307.51), включая подтипы слабительного типа и неслабительного типа; ожирение; расстройство компульсивного переизбытка; расстройство неумеренного переизбытка и расстройство приема пищи без дополнительных уточнений (307.50).

Расстройства аутистического спектра, включая аутистическое расстройство (299.00), расстройство Аспергера (299.80), расстройство Ретта (299.80), дезинтегративное расстройство детского возраста (299.10) и глубокое расстройство без дополнительных уточнений (299.80, включая атипичный аутизм).

Расстройство дефицита внимания/гиперактивности, включая подтипы расстройства дефицита внимания/гиперактивности комбинированного типа (314.01), расстройство дефицита внимания/гиперактивности преимущественно по типу невнимательности (314.00), расстройство дефицита внимания/гиперактивности гиперактивно-импульсивного типа (314.01) и расстройство дефицита внимания/гиперактивности без дополнительных уточнений (314.9); гиперкинетическое расстройство; расстройства деструктивного поведения, такие как кондуктивное расстройство, включающее подтипы типа начала в детском возрасте (321.81), типа начала в юношеском возрасте (312.82) и начала в неустановленном возрасте (312.89), вызывающее оппозиционное расстройство (313.81) и расстройство деструктивного поведения без дополнительных уточнений; и тиковые расстройства, такие как расстройство Туретта (307.23).

Расстройства личности, включая подтипы параноидного расстройства личности (301.0), шизоидного расстройства личности (301.20), шизотипического расстройства личности (301.22), антисоциального расстройства личности (301.7), пограничного расстройства личности (301.83), истерического расстройства личности (301.50), нарциссического расстройства личности (301.81), тревожного расстройства личности (301.82), зависимое расстройство личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности без дополнительных уточнений (301.9).

Соединения по изобретению могут быть пригодными при сексуальных дисфункциях, включая нарушения полового влечения, такие как нарушение в виде гипоактивного полового влечения (302.71) и нарушение в виде полового отвращения (302.79); нарушения полового возбуждения, такие как нарушение полового возбуждения женщин (302.72) и нарушение эректильной функции у мужчин (302.72); оргастические нарушения, такие как оргастические нарушения у женщин (302.73), оргастические нарушения у мужчин (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); расстройство, связанное с болевыми ощущениями при занятии сексом, такое как диспареуния (302.7 6) и вагинизм (306.51); сексуальная дисфункция без дополнительных уточнений (302.70); парафилии, такие как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвестический фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82) и парафилия без дополнительных уточнений (302.9); расстройства половой идентичности, такие как расстройство половой идентичности у детей (302.6) и расстройство половой идентичности у подростков или взрослых (302.85); и сексуальное расстройство без дополнительных уточнений (302.9).

Соединения по изобретению также могут быть пригодными в качестве противовоспалительных средств. В частности, их можно применять для лечения воспаления при астме, гриппе, хроническом бронхите и ревматоидном артрите; при лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника и индуцированного нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами повреждение; воспалительных заболеваний кожи, таких как герпес и экзема; воспалительных заболеваний мочевого пузыря, таких как цистит, гиперактивность мочевого пузыря и неотложное недержание мочи; и глазного и зубного воспаления.

Соединения по изобретению также могут быть пригодными при лечении аллергических расстройств, в частности аллергических расстройств кожи, таких как крапивница, и аллергических нарушений дыхательных путей, таких как ринит.

Соединения по изобретению также пригодны при лечении рвоты, т.е. тошноты, позывов на рвоту и рвоты. Рвота включает острую рвоту, отсроченную рвоту и ожидаемую рвоту. Соединения по изобретению пригодны при лечении рвоты независимо от способа индукции. Например, рвоту могут индуцировать лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства против злокачественных опухолей, такие как алкилирующие средства, например циклофосфамид, кармустин, ломустин и хлорамбуцил; цитотоксические антибиотики, например дактиномицин, доксорубицин, митомицин С и блеомицин; антиметаболиты, например цитарабин, метотрексат и 5-фторурацил; алкалоиды барвинка, например этопозид, винбластин и винкристин; и другие, такие как цисплатин, дакарбазин, прокарбазин и гидроксимочевина; и их сочетания; лучевая болезнь; лучевая терапия, например облучение грудной клетки или желудка, такое как при лечении злокачественной опухоли; яды; токсины, такие как токсины, образуемые при нарушении обмена веществ или при инфекции, например гастрите, или высвобождаемые при бактериальной или вирусной желудочно-кишечной инфекции; беременность; вестибулярные нарушения, такие как укачивание, вертиго, головокружение и болезнь Меньера; послеоперационное состояние; обструкция желудочно-кишечного тракта; сниженная двигательная активность желудочно-кишечного тракта; висцеральный, например инфаркт миокарда или перитонит; мигрень; повышенное внутричерепное давление; сниженное внутричерепное давление (например, высотная болезнь); опиоидные анальгетики, такие как морфин; и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (GERD), такая как эрозивная GERD и симптоматическая GERD или неэрозивная GERD, кислотное расстройство пищеварения, баловство с едой или питьем, кислотность желудка, брожение в желудке, изжога/отрыжка, изжога, такая как эпизодическая изжога, ночная изжога и вызываемая едой изжога, диспепсия и функциональная диспепсия.

Соединения по изобретению также могут быть пригодными при лечении желудочно-кишечных нарушений, таких как синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (GERD), такая как эрозивная GERD и симптоматическая GERD или неэрозивная GERD, кислотное расстройство пищеварения, баловство с едой или питьем, кислотность желудка, брожение в желудке, изжога/отрыжка, изжога, такая как эпизодическая изжога, ночная изжога и вызываемая едой изжога, диспепсия и функциональная диспепсия (такая как язвopodobная диспепсия, дизкинезиеподобная диспепсия и неспецифическая диспепсия), хронический запор; кожные нарушения, такие как псориаз, пруриг и солнечный ожог; вазоспастические заболевания, такие как стенокардия, сосудистая головная боль и болезнь Рейно; ишемия головного мозга, такая как спазм сосудов головного мозга после субарахноидального кровоизлияния; фиброзирующие и коллагеновые заболевания, такие как склеродермия и эозинофильный фасциолез; нарушения, связанные с усилением или подавлением иммунитета, такие как системная красная волчанка и ревматоидные заболевания, такие как фиброзит; и кашель.

В рамках настоящего изобретения термин "боль" включает хроническую воспалительную боль (например, боль, ассоциированную с ревматоидным артритом, остеоартритом, ревматоидным спондилитом, подагрическим артритом и юношеский артрит); костно-мышечную боль; боль в нижней части спины и шее; растяжения и деформации; нейропатическую боль; симпатически поддерживаемую боль; миозит; боль, ассоциированную со злокачественной опухолью и фибромиалгией; боль, ассоциированную с мигренью; боль, ассоциированную с приступообразной и хронической ежедневной головной болью; боль, ассоциированную с гриппом или другими вирусными инфекциями, такими как вирусная инфекция верхних дыхательных путей; ревматическую лихорадку; боль, ассоциированную с функциональными нарушениями кишечника, такими как неязвенная диспепсия, некардиальная боль в груди и синдром раздраженного кишечника; боль, ассоциированную с ишемией миокарда; послеоперационную боль; головную боль; зубную боль; дисменорею; невралгию; фибромиалгический синдром; комплексный регионарный болевой синдром (CRPS типов I и II); синдромы нейропатической боли (включая диабетическую нейропатию; химиотерапевтически индуцированную нейропатическую боль; ишиас; неспецифическую боль в нижней части позвоночника; боль при рассеянном склерозе; связанную с ВИЧ нейропатию; постгерпетическую невралгию; невралгию тройничного нерва) и боль, являющуюся результатом физической травмы, ампутации, злокачественной опухоли, действия токсинов или хронических воспалительных состояний.

Соединения по изобретению могут быть пригодными при кахексии, включая системную кахексию, кахексию, вторичную относительно инфекции или злокачественного новообразования, и кахексию, вторичную относительно СПИДа, почечной недостаточности, сердечной недостаточности и легочной недостаточности.

Соединения по изобретению также могут быть пригодными для лечения пациентов, страдающих синдромом анорексии-кахексии, являющимся изнуряющим состоянием, характеризующим клиническое течение у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, включая злокачественную опухоль, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез, хроническую сердечную недостаточность и конечная стадия почечной недостаточности.

Все различные формы и подформы нарушений, указанных в настоящем документе, рассматриваются как часть настоящего изобретения.

Соединения по изобретению особенно пригодны при лечении или профилактике депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты.

Таким образом, изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически прием-

лемой соли для применения в терапии.

Таким образом, изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве терапевтического вещества при лечении или профилактике указанных выше нарушений.

Изобретение дополнительно относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики состояний, опосредованных тахикининами, у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики состояний, для которых лечебным является антагонизм рецептора NK1, у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики указанных выше нарушений у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства при лечении состояний, опосредуемых тахикининами.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства при лечении состояний, при которых является полезным антагонизм в отношении рецептора NK1.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства при лечении указанных выше нарушений.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства при лечении депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты.

При применении в терапии соединения формулы (I), как правило, формулируют в стандартную фармацевтическую композицию. Такие композиции можно получать стандартными способами.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции для применения при лечении указанных выше нарушений, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики психотических расстройств можно использовать в сочетании со следующими средствами: i) антипсихотические средства; ii) лекарственные средства при экстрапирамидных побочных эффектах, например антихолинергические средства (такие как бензатропин, бипериден, проциклидин и тригексифенидил), антигистаминные средства (такие как дифенгидрамин) и дофаминергические средства (такие как амантадин); iii) антидепрессанты; iv) анксиолитики и v) усилители когнитивных функций, например ингибиторы холинэстеразы (такие как такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин).

Соединения по изобретению для лечения или профилактики депрессии и аффективных расстройств можно использовать в сочетании с антидепрессантами.

Соединения по изобретению для лечения и профилактики боли можно использовать в сочетании с опиоидным анальгетиком.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики биполярного расстройства можно использовать в сочетании со следующими средствами: i) нормотимики; ii) антипсихотические средства и iii) антидепрессанты.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики тревожных расстройств можно использовать в сочетании со следующими средствами:

- i) анксиолитики и
- ii) антидепрессанты.

Соединения по изобретению для улучшения состояния при никотиновой абстиненции и снижения тяги к никотину можно использовать в сочетании со следующими средствами:

- i) заместительная никотиновая терапия, например сублингвальный состав бета-циклодекстрина ни-

котина и никотиновые пластыри; и

ii) бупропион.

Соединения по изобретению можно использовать в сочетании со следующими средствами для улучшения состояния при алкогольной абстиненции и снижения тяги к спиртному:

i) антагонисты рецепторов NMDA, например акампрокат;

ii) агонисты рецепторов ГАМК, например тетрабамат; и

iii) антагонисты опиоидных рецепторов, например налтрексон.

Соединения по изобретению для улучшения состояния при опиоидной абстиненции и снижения опиоидной зависимости можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) антагонист опиоидных мю-рецепторов/опиоидных каппа-рецепторов, например бупренорфин;

ii) антагонисты опиоидных рецепторов, например налтрексон; и

iii) сосудорасширяющие антигипертензивные средства например лофексидин.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики расстройств сна можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) бензодиазепины, например темазепам, лорметазепам, эстазолам и триазолам;

ii) небензодиазепиновые снотворные средства, например золпидем, зопиклон, залеплон и индиплон;

iii) барбитураты, например апробарбитал, бутабарбитал, пентобарбитал, секобарбитал и фенобарбитал;

iv) антидепрессанты;

v) другие седативные-снотворные средства, например хлоралгидрат и хлорметиазол.

Соединения по изобретению для лечения анорексии можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) стимуляторы аппетита, например ципрогептидин;

ii) антидепрессанты;

iii) антипсихотические средства;

iv) цинк и

v) предменструальные средства, например пиридоксин и прогестероновые средства.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики булимии можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) антидепрессанты;

ii) антагонисты опиоидных рецепторов;

iii) противорвотные средства, например ондансетрон;

iv) антагонисты рецепторов тестостерона, например флутамид;

v) нормотимики;

vi) цинк и

vii) предменструальные средства.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики аутизма можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) антипсихотические средства; ii) антидепрессанты; iii) анксиолитики и iv) стимуляторы, например, метилфенидат, составы с амфетаминами и пемолин.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики ADHD можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) стимуляторы, например метилфенидат, составы с амфетаминами и пемолин; и

ii) не являющиеся стимуляторами средства, например ингибиторы обратного захвата норадреналина (такие как атомоксетин), агонисты альфа 2 адренорецепторов (такие как клонидин), антидепрессанты, модафинил и ингибиторы холинэстеразы (такие как галантамин и донезепил).

Соединения по изобретению для лечения расстройств личности можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) антипсихотические средства;

ii) антидепрессанты;

iii) нормотимики и

iv) анксиолитики.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики мужской сексуальной дисфункции можно использовать в сочетании со следующими средствами:

i) ингибиторы фосфодиэстеразы V, например варденафил и силденафил;

ii) агонисты дофамина/ингибиторы транспорта дофамина, например апоморфин и бупроприон;

iii) антагонисты альфа-адренорецепторов, например фентоламин;

iv) агонисты простагландинов, например алпростадил;

v) агонисты тестостерона, такие как тестостерон;

vi) ингибиторы транспорта серотонина, например ингибиторы обратного захвата серотонина;

v) ингибиторы транспорта норадреналина, например ребоксетин и

vii) агонисты 5-HT1A, например флибансерин.

Соединения по изобретению для лечения или профилактики женской сексуальной дисфункции

можно использовать в сочетании с теми же средствами, которые указаны для мужской сексуальной дисфункции, а кроме того, агонистом эстрогенов, таким как эстрадиол.

Антипсихотические лекарственные средства включают обычные антипсихотические средства (например хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорпемазин, трифлуоперазин, тиапиксин, галоперидол, молиндон и локсапин) и нестандартные антипсихотические средства (например клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, zipрасидон и амисульприд).

Антидепрессанты включают ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин); двойные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (такие как венлафаксин, дулоксетин и милнаципран); ингибиторы обратного захвата норадреналина (такие как ребоксетин); трициклические антидепрессанты (такие как амитриптилин, клонипрамин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин и тримипрамин); ингибиторы моноаминоксидазы (такие как изокاربоксазид, моклобемид, фенелзин и транилципромин) и другие (такие как бупропион, миансерин, митразепин, нефазодон и тразодон).

Нормотимические лекарственные средства включают литий, вальпроат натрия/вальпроевую кислоту/дивалпрокс, карбамазепин, ламотригин, габапентин, топирамат и тиагабин.

Анксиолитики включают бензодиазепины, такие как алпразолам и лоразепам.

Опиоидные анальгетики включают альфентанил, бупренорфин, буторфанол, карфентанил, кодеин, диацетилморфин, дигидрокодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, леворфанол, лофентанил, меперидин, метадон, морфин, налбуфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифенем, ремифентанил и суфентанил.

Соединения по изобретению для лечения эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли можно использовать в сочетании с блокаторами натриевых каналов.

В рамках сочетания с блокаторами натриевых каналов термин "эпилепсия" понимают, как включающий эпилепсию и эпилептические синдромы. Как часть настоящего изобретения рассматривают различные типы эпилепсии и судорог, указанные в настоящем документе ниже: парциальные эпилептические припадки (взамен височной эпилепсии, неокортикальной эпилепсии и синдром Расмуссена), генерализованные эпилептические припадки, эпилептические припадки синдрома Леннокса-Гасто (тонические, атонические, миоклонические, атипичский абсанс и генерализованные тонико-клонические), синдром малых эпилептических припадков и ювенильная миоклоническая эпилепсия. Сочетание соединений по изобретению с блокатором натриевых каналов также может быть пригодным при лечении и/или профилактике нарушений, поддающихся лечению и/или профилактике противосудорожными средствами, таких как эпилепсия, включая посттравматическую эпилепсию, обсессивно-компульсивные расстройства (OCD), расстройства сна (включая нарушения циркадных ритмов, бессонницу и нарколепсию), тики (например, синдром Жилия де ла Туретта), атаксии, мышечную ригидность (спастичность) и дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава.

В рамках сочетания с блокаторами натриевых каналов термин "психотическое расстройство" включает:

i) Шизофрению, включая подтипы параноидного типа (295.30), дезорганизованного типа (295.10), кататонического типа (295.20), недифференцированного типа (295.90) и остаточного типа (295.60); шизофреноформное расстройство (295.40); шизоаффективное расстройство (295.70), включая подтипы биполярного типа и депрессивного типа; бредовое расстройство (297.1), включая подтипы эротоманического типа, грандиозного типа, ревнивого типа, типа преследования, соматического типа, смешанного типа и неопределенного типа; краткое психотическое расстройство (298.8); индуцированное психотическое расстройство (297.3); психотическое расстройство вследствие общего медицинского состояния, включая подтипы с бредом и с галлюцинациями; индуцированное веществами психотическое расстройство, включая подтипы с бредом (293.81) и с галлюцинациями (293.82); и психотическое нарушение без дополнительных уточнений (298.9).

В рамках сочетания с блокаторами натриевых каналов термин "боль" включает хроническую воспалительную боль (например, боль, ассоциированную с ревматоидным артритом, остеоартритом, ревматоидным спондилитом, подагрическим артритом и юношеский артрит); костно-мышечную боль; боль в нижней части спины и шее; растяжения и деформации; нейропатическую боль; симпатически поддерживаемую боль; миозит; боль, ассоциированную со злокачественной опухолью и фибромиалгией; боль, ассоциированную с мигренью; боль, ассоциированную с приступообразной и хронической ежедневной головной болью; боль, ассоциированную с гриппом или другими вирусными инфекциями, такими как вирусная инфекция верхних дыхательных путей; ревматическую лихорадку; боль, ассоциированную с функциональными нарушениями кишечника, такими как неязвенная диспепсия, некардиальная боль в груди и синдром раздраженного кишечника; боль, ассоциированную с ишемией миокарда; послеоперационную боль; головную боль; зубную боль; дисменорею; невралгию; фибромиалгический синдром; комплексный регионарный болевой синдром (CRPS типов I и II); синдромы нейропатической боли (включая диабетическую нейропатию; химиотерапевтическую индуцированную нейропатическую боль; ишиас; неспецифическую боль в нижней части позвоночника; боль при рассеянном склерозе; связанную с ВИЧ нейропатию; постгерпетическую невралгию; невралгию тройничного нерва) и боль, являющуюся

результатом физической травмы, ампутации, злокачественной опухоли, действия токсинов или хронических воспалительных состояний.

В рамках сочетания с блокаторами натриевых каналов термин "депрессия и аффективное расстройство" включает депрессию и аффективные расстройства, включая депрессивный эпизод тяжелой степени, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивные нарушения, включая депрессивное нарушение тяжелой степени, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство без дополнительных уточнений (311); биполярные расстройства, включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (повторяющиеся депрессивные эпизоды тяжелой степени с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301,13) и биполярное расстройство без дополнительных уточнений (296.80); другие аффективные расстройства, включая аффективное расстройство вследствие общего медицинского состояния (293.83), которое включает подтипы с признаками депрессии, с подобным депрессии эпизодом тяжелой степени, с маниакальными признаками и со смешанными признаками), индуцированное веществом аффективное расстройство (включая подтипы с признаками депрессии, с маниакальными признаками и со смешанными признаками) и аффективное расстройство без дополнительных уточнений (296.90).

В одном из вариантов осуществления "депрессия и аффективное расстройство", которые можно лечить введением сочетания соединений по изобретению с блокаторами натриевых каналов, представляет собой биполярное расстройство.

В одном из вариантов осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из фосфенитоина (церебикс (Cerebyx™), продилантин (Prodilantin™), пропанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cerenex™)); окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™) или вокхардт (Wockhard™)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В дополнительном варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из фосфенитоина (церебикс (Cerebyx™), продилантин (Prodilantin™), пропанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cerenex™)), окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™), фенитоина, карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™), лидокаина (ALGRX-3268), сафинамида (NW-1015), ралфинамида (NW-1029), лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид) и руфинамида (RUF-331).

В дополнительном варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из

3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина;
R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина;
(2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она;
(2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она;
(5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида
или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

В еще одном дополнительном варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, представляющий собой 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Соединение 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты описаны в выданном патенте EP 0021121B и в патенте США US 4602017. Соединение 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты можно получать любым способом, описанным в EP 0021121B и US 4602017.

В другом варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, представляющий собой R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Соединение R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты описаны в публикации PCT № WO 97/9317, опубликованной 13 марта 1997 г. Соединение R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидин и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты можно получать любым способом, описанным в WO 97/9317.

В еще одном дополнительном варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, представляющий собой (5R)-5-(4-{{(2-

фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Соединение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты описаны в публикации РСТ № WO 2007/042239. Соединение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты можно получать любым способом, описанным в WO 2007/042239.

В еще одном дополнительном варианте осуществления сочетание, как определено выше в настоящем документе, содержит блокатор натриевых каналов, представляющий собой (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Соединение (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты описаны в публикации РСТ № WO 2007/042240. Соединение (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-он и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты можно получать любым способом, описанным в WO 2007/042240.

В одном из вариантов осуществления сочетание соединения по изобретению with блокатор натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов, который выбран из группы, состоящей из фосфениптоина (церебикс (CerebuxTM)), продилантин (ProdilantinTM), проэпанутин (Pro-EpanutinTM) или церенеу (CereneuTM); окскарбазепина (трилептал (TrileptalTM), оксрат (OxrateTM) или вокхардт (WockhardTM)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (EquetroTM); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и (5R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Таким образом, в дополнительном аспекте, изобретение относится к комбинации, содержащей соединение по изобретению совместно с дополнительным терапевтическим средством или средствами.

Указанные выше сочетания можно удобно предоставлять для применения в форме фармацевтического состава и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие комбинацию, как определено выше, совместно с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом составляют дополнительный аспект изобретения. Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить или последовательно, или одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических составах.

Когда соединение по изобретению применяют в сочетании со вторым терапевтическим средством, активным в отношении того же болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение применяют отдельно. Специалисты в данной области легко определяют соответствующие дозы.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления предоставлена комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов, где по меньшей мере одно из них присутствует в субтерапевтической дозе.

Субтерапевтическая доза предназначена для обозначения дозы лекарственного средства ниже дозы, необходимой для получения значимого клинического результата для пациента при введении отдельно.

В одном из вариантов осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов в субтерапевтической дозе, который выбран из группы, состоящей из фосфениптоина (церебикс (CerebuxTM)), продилантин (ProdilantinTM), проэпанутин (Pro-EpanutinTM) или церенеу (CereneuTM); окскарбазепина (трилептал (TrileptalTM), оксрат (OxrateTM) или вокхардт (WockhardTM)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (EquetroTM); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и соединения по изобретению.

В другом варианте осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натрие-

вых каналов содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из фосфенитоина (церебикс (Cerebux™), продилантин (Prodilantin™), проэпанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cereneu™)); окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™) или вокхардт (Wockhard™)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и соединение по изобретению в субтерапевтической дозе.

В дополнительном варианте осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из фосфенитоина (церебикс (Cerebux™), продилантин (Prodilantin™), проэпанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cereneu™)); окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™) или вокхардт (Wockhardt™)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; где такие соединения формулы (I) и соединение блокатора натриевых каналов оба вводят в субтерапевтической дозе.

В одном из вариантов осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов в субтерапевтической дозе, который выбран из группы, состоящей из фосфенитоина (церебикс (Cerebux™), продилантин (Prodilantin™), проэпанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cereneu™)); окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™) или вокхардт (Wockhard™)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и (5R)-5-[5-{{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из: фосфенитоина (церебикс (Cerebux™), продилантин (Prodilantin™), проэпанутин (Pro-Epanutin™) или церенеу (Cereneu™)); окскарбазепина (трилептал (Trileptal™), оксрат (Oxrate™) или вокхардт (Wockhard™)); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (Equetro™)); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазины или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

и ((5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в субтерапевтической дозе.

В дополнительном варианте осуществления комбинация соединения по изобретению с блокатором натриевых каналов содержит блокатор натриевых каналов, выбранный из группы, состоящей из фосфениитоина (церебикс (CerebuxTM), продилантин (ProdilantinTM), проэпанутин (Pro-EpanutinTM) или церенеу (CereneuTM); окскарбазепина (трилептал (TrileptalTM), оксрат (OxrateTM) или вокхардт (WockhardtTM); фенитоина; карбамазепина (карбатрол (Carbatrol), экветро (EquetroTM); лидокаина (ALGRX-3268); сафинамида (NW-1015); ралфинамида (NW-1029); лакозамида ((2R)-2-(ацетиламино)-3-метокси-N-(фенилметил)пропанамид); руфинамида (RUF-331); 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и ((5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли; где такие соединения (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид и соединение блокатора натриевых каналов оба вводят в субтерапевтической дозе.

Таким образом, изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов для применения в терапии.

Таким образом, изобретение также относится к комбинации (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли с соединением блокатора натриевых каналов, выбранным из группы, состоящей из 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; для применения в качестве терапевтического вещества при лечении или профилактике эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических нарушений или боли.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к комбинации соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов для применения в качестве терапевтического вещества при лечении или профилактике эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к комбинации (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли с соединением блокатора натриевых каналов, выбранным из группы, состоящей из 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли; для применения в качестве терапевтического вещества при лечении или профилактике эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения или профилактики эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли у млекопитающих, включая людей, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли с соединением блокатора

натриевых каналов, выбранным из группы, состоящей из 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиридина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-полиамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к применению комбинации соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов для производства лекарственного средства для применения при лечении эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли.

В другом аспекте изобретение относится к применению комбинации (5R)-5-[5-{{2-{{3,5-бис(трифторметил)фенил}-2-метилпропаноил}(метил)амино}-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли с соединением блокатора натриевых каналов, выбранным из группы, состоящей из 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; R(-)-2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиридина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; (2R,5R)-2-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-7-метил-1,7-дiazаспиро[4,4]нонан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли, для производства лекарственного средства для применения при лечении эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли.

При применении в терапии комбинации соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов, как правило, формулируют в стандартную фармацевтическую композицию. Такие композиции можно получать стандартными способами.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию соединения по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции для применения при лечении эпилепсии, депрессии и аффективных расстройств, психотических расстройств или боли, содержащей комбинации соединений по изобретению с соединением блокатора натриевых каналов и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция по изобретению, которую можно получать посредством смешивания соответственно при температуре окружающей среды и атмосферном давлении, как правило, адаптирована для перорального, парентерального или ректального введения и, по существу, может находиться в форме таблеток, капсул, пероральных жидких препаратов, порошков, гранул, пастилок, восстанавливаемых порошков, инъектируемых или инфузируемых растворов, или суспензий, или суппозиториях. Как правило, предпочтительными являются перорально вводимые композиции.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут находиться в стандартной лекарственной форме и могут содержать традиционные эксципиенты, такие как связывающие средства, наполнители, таблетующие смазочные средства, дезинтегранты и приемлемые увлажнители. Таблетки можно покрывать хорошо известными в обычной фармацевтической практике способами.

Пероральные жидкие препараты могут находиться в форме, например, водной или масляной суспензии, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут находиться в форме сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие средства, эмульгаторы, неводные носители (которые могут включать пищевые масла), консерванты и, при желании, традиционные ароматизаторы или красители.

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы получают, используя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и стерильный носитель. Соединение, в зависимости от используемых носителя и концентрации, может быть или суспендировано, или растворено в носителе. При получении растворов соединение можно растворять для инъекции и фильтровать стерилизацией перед заполнением подходящих флакона или ампулы и герметизировать. Предпочтительно в носителе растворены вспомогательные средства, такие как местный анестетик, консерванты и буферные средства. Для увеличения стабильности композицию после заполнения флакона можно замораживать и под вакуумом удалять воду. Парентеральные суспензии получают, по существу, таким же способом за исключением того, что соединение суспендируют в носителе вместо растворения и стерилизацию фильтрованием проводить невозможно. Соединение можно стерилизовать до суспендирования в стерильном носителе обработкой этиленоксидом. Предпочтительно в композицию включают поверхностно-активное вещество или увлажнитель для обеспечения однородного распределения соединения.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

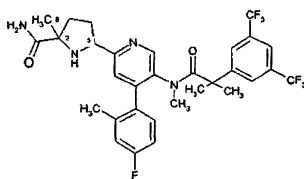
Композиция в зависимости от способа введения может содержать от 0,1 до 99 мас.%, предпочтительно от 10 до 60 мас.% активного вещества. Доза соединения, используемая при лечении указанных выше нарушений, может варьировать обычным способом в зависимости от тяжести нарушения, массы пациента и других подобных факторов. Однако в качестве общего руководства подходящие стандартные дозы могут составлять от 1,0 до 200 мг, более подходяще - от 5 до 100 мг, и такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например дважды или трижды в сутки. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

Экспериментальный раздел

Приведенные далее промежуточные соединения и примеры иллюстрируют получение соединений по изобретению.

В приведенных ниже способах после каждого исходного вещества, как правило, приведена ссылка на описание. Она приведена исключительно для помощи специалисту-химику. Исходное вещество не обязательно получать способом, на который приведена ссылка.

Относительную конфигурацию (абсолютную, учитывая фиксированную конфигурацию стереоцентра в положении 5, как представлено ниже) стереоцентра в положении 2 определяли на основе экспериментов спектроскопии 2D ^1H , ^1H -ROESY ЯМР, 2D ^1H , ^1H -NOESY ЯМР или ID ^1H , ^1H -NOE дифференциальной ЯМР.



Соединения называли с применением программного обеспечения по наименованию химических соединений ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada).

Выходы рассчитывали, исходя из 100% чистоты продуктов, если не указано иначе.

Спектры протонного магнитного резонанса (ЯМР) записывали или на устройствах Varian при 300, 400, 500 или 600 МГц, или на устройстве Bruker при 300 и 400 МГц. Химические сдвиги приведены в м.д. (5) с использованием линии остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Расщепляющиеся структуры обозначены как s-синглет; d-дублет; t-триплет; q-квартет; m-мультиплет; b-широкий. Спектры ЯМР записывали при температуре в диапазоне от 25 до 90°C. Когда выявляли более одного конформера, записывали химические сдвиги для наиболее представленного конформера.

Анализы ВЭЖХ, указанные как ВЭЖХ (в начале) : rt = x мин, проводили на устройстве серии Agilent 1100 с применением колонки Luna 3u C18(2) 100A (50 × 2,0 мм, размер частиц 3 мкм) [Подвижная фаза и градиент: от 100% (вода + 0,05% TFA) до 95% (ацетонитрил + 0,05% TFA) за 8 мин. Т колонки = 40°C. Скорость потока = 1 мл/мин. Длина волны при детекции в УФ = 220 нм]. Применение этого способа в аналитической характеристике описанных соединений обозначено посредством "ВЭЖХ".

Общий ионный ток (TIC) и хроматографический анализ УФ DAD совместно со спектрами MS и UV, ассоциированными с пиками, получали на системе UPLC/MS Acquity™, оборудованной детектором 2996 PDA и соединенной с масс-спектрометром Waters Micromass ZQ™, работающим в режиме положительной или отрицательной ионизации распылением в электрическом поле [LC/MS-ES (+ или -): анализы проводили с применением колонки Acquity™ UPLC BEH C18 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм). Подвижная фаза: А-вода+0,1% HCO₂H/В-CH₃CN+0,06% HCO₂H. Градиент: t=0 мин 3% В, t=0,05 мин 6% В, t=0,57 мин 70% В, t=1,06 мин 99% В в течение 0,389 мин, t=1,45 мин 3% В, время остановки 1,5 мин. Т колонки = 40°C. Скорость потока = 1,0 мл/мин. Диапазон массовых чисел: ES (+): 100-1000 ае.м. ES (-): 100-800 ае.м. Диапазон детекции в УФ: 210-350 нм. Использование этого способа в аналитической характеристике описанных соединений обозначено посредством "СЭЖХ".

Масс-спектры (MS) с прямым впрыском получали на масс-спектрометре Agilent MSD 1100, функционирующем в режиме ионизации ES (+) и ES (-) [ES (+) : диапазон массовых чисел: 100-1000 ае.м. Впрыскиваемый растворитель: вода+0,1% HCO₂H/CH₃CN 50/50. ES (-): диапазон массовых чисел: 100-1000 ае.м. Впрыскиваемый растворитель: вода+0,05% NH₄OH/CH₃CN 50/50] (использование этого способа в аналитической характеристике описанных соединений обозначено посредством "MS").

Если не указано иначе, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили на системе TA Q1000 при скорости сканирования 10°C в минуту с использованием размера образца от 1 до 2 мг.

Для реакций, включающих микроволновое излучение, использовали Personal Chemistry Emrys™ Optimizer.

Флэш-хроматографию на силикагеле проводили на силикагеле 230-400 меш (поставляемом Merck AG Darmstadt, Germany) или на предварительно набитых картриджах Varian Mega Be-Si, или на предварительно набитых силикагелем картриджах Biotage, или на предварительно набитых силикагелем картриджах RediSep.

Картриджи SPE-SCX представляют собой колонки для ионообменной твердофазной экстракции, поставляемые Varian. Элюент, используемый с картриджами SPE-SCX, представляет собой метанол с последующим 2Н раствором аммиака в метаноле.

В ряде способов получения очистку проводили с применением или ручной флэш-хроматографии Biotage (Flash+), или автоматической флэш-хроматографии на системе SPX (Biotage) с применением заполненных диоксидом кремния картриджами Biotage, или автоматической флэш-хроматографии на Companion CombiFlash (ISCO) с применением заполненных силикагелем картриджами RediSep.

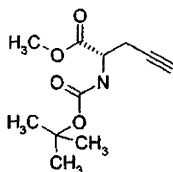
Картриджи SPE-Si представляют собой заполненные диоксидом кремния колонки для твердофазной экстракции, поставляемые Varian.

Анализ порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) проводили на порошковом дифрактометре PANalytical X'Pert Pro, модель PW3040/60, серийный номер DY1379 с применением детектора X'Celerator. Условия наблюдения представляли собой: радиация: Cu K α , напряжение генератора: 40 кВ, ток генератора: 45 мА, стартовый угол: 2,0°2 θ , конечный угол: 40,0°2 θ , размер шага: 0,0167°2 θ на шаг, время: 31,75 с. Вращение образца: время одного оборота 1 с, оптика падающего светового пучка: никелевый фильтр, щели Соллера 0,02 радиан, 10 мм шаблон для лучей, автоматические дивергентные щели (устанавливаемые на длину излучения 10 мм), оптика рассеянного луча отраженного светового пучка: автоматические антищели Соллера (устанавливаемые на длину излучения 10 мм), щели Соллера 0,02 радиан. Образец подавали с применением планшета для калибровки нулевого фона.

В представленной далее таблице перечислены используемые сокращения:

AgOTf	Трифторметансульфонат серебра (I)
BH ₃ ·THF	Комплекс боран-тетрагидрофуран
Вос-Ангидрид	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
CDCl ₃	Хлороформ-d
DCM	Дихлорметан
DiPA	Диизопропиламин
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
HCl	Соляная кислота
MeOH	Метанол
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
THF	Тетрагидрофуран
TFA	Трифторуксусная кислота
TEA	Триэтиламин
CD	Круговой дихроизм
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
СЭЖХ	Сверхэффективная жидкостная хроматография
DAD	Детектор на диодной матрице
TBME	простой <i>трет</i> -бутилметилловый эфир
h	час
мин	минута
r. t.	комнатная температура

Промежуточное соединение 1. Метил-(2S)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноат



К раствору (2S)-2-амино-4-пентиновой кислоты (Bachem AG, 10 г, 88 ммоль) в метаноле (200 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (30 мл, 411 ммоль) при 0°С и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель и избыток тионилхлорида выпаривали и остаток

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 5,35 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,47 (с, 9H). СЭЖХ: Rt 0,65 мин, m/z 228 [M+H⁺] и 128 [M-BOC+H⁺].

Промежуточное соединение 2.

CC(C)(OC(=O)N[C@H](C)C#Cc1ccc(NC(=O)C(C)(C)c2cc(C(F)(F)F)cc2F)c3cc(F)cc(C)c3)c1

Промежуточное соединение 3.

COC(=O)[C@H]1CCN(C1)c2nc(Cc3ccc(F)cc3)c(NC(C)C(=O)C(C)(C)c4cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c4)c2

Промежуточные соединения 4 и 5.

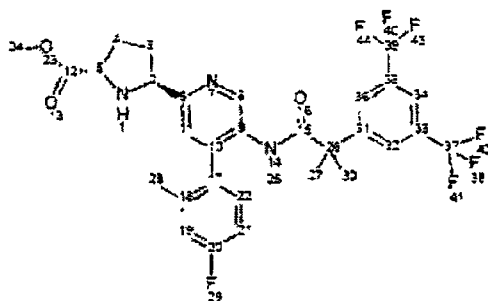
- 23 -

(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридилил]-3,4-дигидро-2Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 3, 640 мг, 1,026 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (40,8 мг, 1,078 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакцию гасили 5% раствором NaHCO_3 (1 мл) и растворитель выпаривали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией (Biotage system) на силикагеле с применением колонки 40+М и от циклогексана/этилацетата 7:3 до этилацетата 100% в качестве элюента.

Выделяли два продукта:

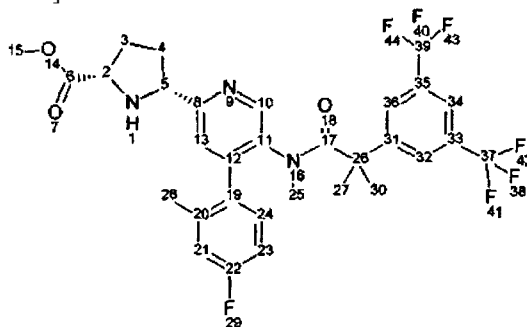
(первое элюируемое) (промежуточное соединение 4): метил-(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридилил]-L-пролинат (160 мг, 0,256 ммоль, 24,92% выход) в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,30 (с, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,75 (уш. с, 2H) 7,39 (с, 1H) 7,17 (д, 1H) 7,10 (уш. с, 1H) 7,06 (уш. с, 1H) 4,37-4,46 (м, 1H) 3,91-3,99 (м, 1H) 3,64 (с, 3H) 2,29 (уш. с, 3H) 2,18-2,24 (м, 1H) 2,08-2,13 (м, 1H) 2,10 (уш. с, 3H) 1,80-1,91 (м, 1H) 1,74 (уш. с, 1H) 1,50 (уш. с, 3H) 1,36 (уш. с, 3H), относительную стереохимию определяли посредством ROESY (диполярная корреляция: от H-11 до H-2, H-5; от H-2 до H-11, H-3, -3', -4'; от H-5 до H-11, H-3', -4, -4'). Нумерация атомов, показанная на представленной далее структуре, включена только с целью корреляции с данными ЯМР. СЭЖХ: Rt 0,81 мин (широкий сигнал), m/z 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

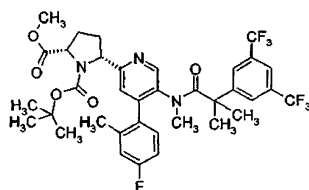


(второе элюируемое) (промежуточное соединение 5): метил-(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридилил]-L-пролинат (220 мг, 0,352 ммоль, 34,3% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,30 (с, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,76 (уш. с, 2H) 7,57 (уш. с, 1H) 7,19 (д, 1H) 7,11 (с, 1H) 7,09 (уш. с, 1H) 4,26-4,36 (м, 1H) 3,83-3,92 (м, 1H) 3,60 (с, 3H) 2,27 (уш. с, 3H) 2,15-2,23 (м, 1H) 2,06-2,11 (м, 1H) 2,08 (уш. с, 3H) 1,84 (уш. с, 1H) 1,66-1,75 (м, 1H) 1,51 (уш. с, 3H) 1,36 (уш. с, 3H), относительную стереохимию определяли посредством ROESY (диполярная корреляция: от H-13 до H-5; от H-5 до H-13, H-2, H-3, -4, -4'; от H-2 до H-5, H-3, -3', -4). Нумерация атомов, показанная на представленной далее структуре, включена только с целью корреляции с данными ЯМР. СЭЖХ: Rt 0,79 мин (широкий сигнал), m/z 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточное соединение 6. 1-(1,1-Диметилэтил)-2-метил-(2S,5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридилил]-1,2-пирролидиндикарбоксилат



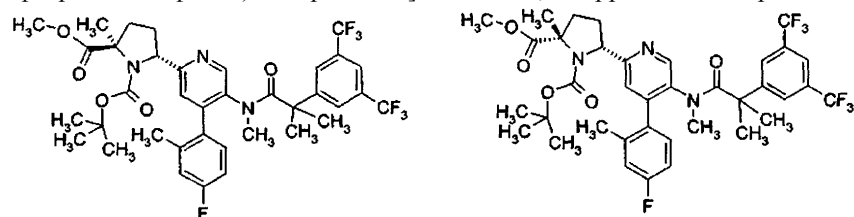
К раствору метил-(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридилил]-L-пролината (промежуточное соединение 5, 490 мг, 0,783 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ди-трет-бутидикарбонат (0,200 мл, 0,862 ммоль) и реакционную смесь переме-

шивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Biotage system; элюент: от 1:0 до 1:1 циклогексан/этилацетат; картридж 25М) с получением указанного в заголовке соединения (525 мг, 0,723 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 8,19-8,45 (м, 1H), 7,94-8,11 (м, 1H), 7,54-7,93 (м, 3H), 6,84-7,30 (м, 3H), 4,73-5,08 (м, 1H), 4,23-4,46 (м, 1H), 3,47-3,75 (м, 3H), 0,69-3,40 (м, 25H). СЭЖХ: Rt 1,03 мин, m/z 726 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточные соединения 7 и 8.

1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (7) и 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (8)



К раствору 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилата (промежуточное соединение 6, 300 мг, 0,413 ммоль) в сухом THF (5 мл) при -78°C добавляли 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (0,496 мл, 0,496 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре.

Добавляли йодометан (0,103 мл, 1,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре.

Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (1 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл).

Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Biotage system; элюент: от 95:5 до 6:4 циклогексан/этилацетат; картридж 25М).

Выделяли два соединения:

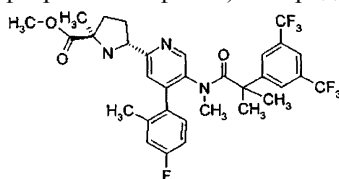
(первое элюируемое) 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (промежуточное соединение 7, 31 мг, 0,042 ммоль, 10,14% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д.: 8,29-8,46 (м, 1H), 7,74-7,85 (м, 1H), 7,63-7,75 (м, 2H), 6,84-7,35 (м, 4H), 5,10-5,36 (м, 1H), 3,66-3,87 (м, 3H), 0,75-2,73 (м, 28 H). MS: m/z 740 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 762 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Анализ хиральности, условия хроматографии: [Column Chiralpak AD-H (25 × 0,46 см); подвижная фаза: н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.; скорость потока 1,0 мл/мин; DAD 210-340 нм; CD 230 нм] Rt 4,21 мин, 94,6% э.и.

(второе элюируемое) 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (промежуточное соединение 8, 200 мг, 0,27 ммоль, 65,4% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д.: 8,24-8,46 (м, 1H), 7,59-7,98 (м, 4H), 6,77-7,36 (м, 3H), 5,00-5,27 (м, 1H), 3,47-3,75 (м, 3H), 0,83-2,73 (м, 28 H). MS: m/z 740 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 762 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Промежуточное соединение 9. Метил-(5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинат

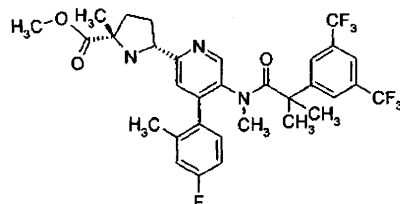


К раствору 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилата (промежуточное соединение 7, 30 мг, 0,041 ммоль) в сухом дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,6 мл, 7,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток очищали посредством картриджа SPE-SCX с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,039 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого веще-

ства. ВЭЖХ: Rt 5,68 мин. MS: m/z 640 [M+H]⁺.

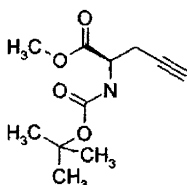
Промежуточное соединение 10.

Метил-(5R)-5-[5-{[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинат



К раствору 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5R)-5-[5-{[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилата (промежуточное соединение 8, 50 мг, 0,068 ммоль) в сухом дихлорметане (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток очищали посредством картриджа SPE-SCX с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,066 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ: Rt 5,79 мин. MS: m/z 640 [M+H]⁺ и 662 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 11. Метил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноат

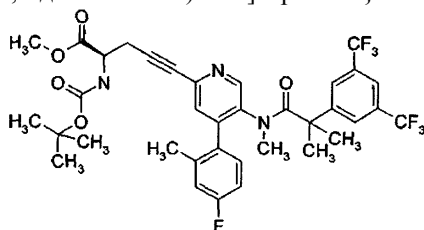


К раствору (2R)-2-амино-4-пентиновой кислоты (5 г, 44,2 ммоль) в метаноле (100 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (15,00 мл, 206 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель и избыток тионилхлорида выпаривали и остаток растворяли в 1,4-диоксане (75 мл) и насыщенном растворе NaHCO₃ (50 мл); по каплям добавляли раствор ВОС-ангидрида (10,78 мл, 46,4 ммоль) в диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 44,0 ммоль, 100% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 5,35 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,47 (с, 9H). Анализ хиральности, условия хроматографии: [колонка Chiralcel OJ-H (25 × 0,46 см), 5 мк; подвижная фаза: n-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.; скорость потока 1,0 мл/мин/ DAD 215 нм, CD 225 нм] Rt 6,9 мин, 100% э.и.

Промежуточное соединение 12.

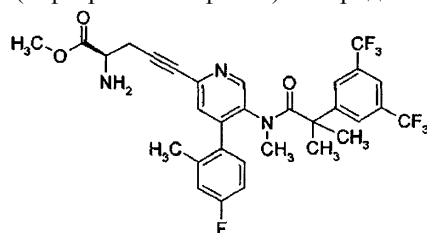
Метил-(2R)-5-[5-{[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноат



Раствор 2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфенил)-3-пиридирил]-N,2-диметилпропанамида (WO 2005/002577, 1,05 г, 1,97 ммоль), метил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноата (промежуточное соединение 11, 1,343 г, 5,91 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (69 мг, 0,098 ммоль), иодида меди (I) (19 мг, 0,100 ммоль) и трифенилфосфина (52 мг, 0,198 ммоль) в триэтиламине (2 мл)/диизопропиламине (8 мл) нагревали при 100°C при микроволновом излучении в течение 30 мин. Эту реакцию проводили три раза, всегда используя указанные выше количества реагентов. Реакционные смеси объединяли и выпаривали досуха. Сырой продукт последней реакции помещали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Органические фазы собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на Si (SP1, колонка 65M) с элюцией циклогексаном/EtOAc [от 100% циклогексана до циклогексан/EtOAc 70/30 в 4CV, а затем циклогексан/EtOAc 70/30] приводила к получению указанного в заголовке соединения (2,4 г, 3,32 ммоль, 56,1% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 1,02 мин, m/z 724 [M+H]⁺. Анализ

хиральности, условия хроматографии: [колонка Chiralpak AD-H (25×0,46 см); подвижная фаза: н-гексан/этанол 70/30% об./об.; скорость потока 0,8 мл/мин; DAD 210-340 нм, CD 250] Rt 13,43 мин, 99,2% э.и.

Промежуточное соединение 13. Метил-(2R)-2-амино-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-4-пентиноат

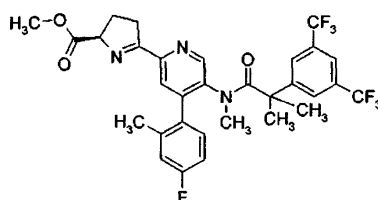


Трифторуксусную кислоту (15 мл) по каплям добавляли к охлаждаемому на льду раствору метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноата (промежуточное соединение 12, 2,4 г, 3,32 ммоль) в безводном дихлорметане (45 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие компоненты выпаривали. Сырой продукт реакции помещали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 [д рН=7] (30 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, 2,97 ммоль, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 0,78 мин, m/z 624 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Промежуточное соединение 14.

Метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилат

Способ А.



Трифторметансульфонат серебра (0,381 г, 1,483 ммоль) порциями добавляли к раствору метил-(2R)-2-амино-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-4-пентиноата (промежуточное соединение 13, 1,85 г, 2,97 ммоль) в безводном ацетонитриле (25 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие компоненты выпаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток помещали в дихлорметан и фильтровали через слой целита с получением 2,2 г указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (вещество, содержало некоторое количество остаточного ацетонитрила, таким образом, общее получаемое количество было выше, чем теоретическое количество).

СЭЖХ: Rt 0,95 мин, m/z 624 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

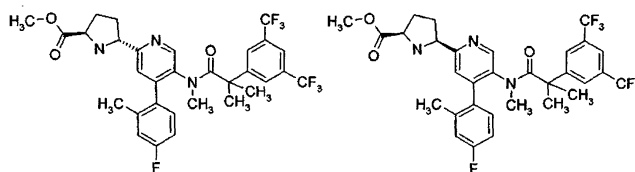
Способ В.

К раствору метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-4-пентиноата (промежуточное соединение 12, 1 г, 1,382 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали, остаток очищали посредством картриджа SPE-SCX с получением промежуточного соединения 13. Этот остаток растворяли в ацетонитриле (14 мл) и добавляли трифторметансульфонат серебра (0,036 г, 0,138 ммоль); реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 60°C. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в DCM (15 мл), металлический катализатор отфильтровывали.

Органический раствор выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 1,283 ммоль, 93% выход) в виде оранжевого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 0,95 мин, m/z 624 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Промежуточные соединения 15 и 16.

Метил-(5R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-D-пролинат (15) и метил-(5S)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-D-пролинат (16).



Способ А.

К раствору метил-(2R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 14 из способа А, 1,3 г, 2,085 ммоль) в THF (20,85 мл) при -40°C, медленно добавляли 1М раствор $\text{BH}_3 \times \text{THF}$ в THF (6,25 мл, 6,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакцию гасили MeOH (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разбавляли насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, остаток очищали флэш-хроматографией (Biotage system) на силикагеле с применением колонки 40+М и от циклогексана/этилацетата 7:3 до этилацетата в качестве элюента с получением двух соединений:

(первое элюируемое) (промежуточное соединение 15) метил-(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-D-пролинат (350 мг, 0,559 ммоль, 26,8% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,30 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 (уш. с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (уш. с, 1H), 7,06 (уш. с, 1H), 4,37-4,46 (м, 1H), 3,91-3,99 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,29 (уш. с, 3H), 2,18-2,24 (м, 1H), 2,08-2,13 (м, 1H), 2,10 (уш. с, 3H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,68-1,81 (уш. с, 1H), 1,50 (уш. с, 3H), 1,36 (уш. с, 3H). Относительную стереохимию определяли по сравнению со спектром ЯМР соответствующего энантиомера (промежуточное соединение 4), СЭЖХ: Rt 0,76 мин (широкий сигнал), m/z 626 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

(второе элюируемое) (промежуточное соединение 16) метил-(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-D-пролинат (355 мг, 0,567 ммоль, 27,2% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,30 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (уш. с, 2H), 7,57 (уш. с, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,92-7,26 (м, 2H), 4,26-4,36 (м, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,20-2,36 (м, 3H), 2,15-2,24 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 4H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,12-1,57 (м, 6H). Относительную стереохимию определяли по сравнению со спектром ЯМР соответствующего энантиомера (промежуточное соединение 5).

СЭЖХ: Rt 0,78 мин (широкий сигнал), m/z 626 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Способ В.

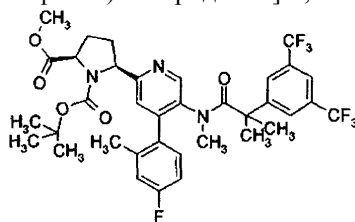
К раствору метил-(2R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 14 из способа В, 650 мг, 1,042 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (43,4 мг, 1,147 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакцию гасили 5% раствором NaHCO_3 (1 мл) и растворитель выпаривали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, остаток очищали флэш-хроматографией (Biotage system) на силикагеле с применением колонки 40+М и от 7:3 циклогексана/этилацетата до этилацетата в качестве элюента. Выделяли два различных продукта:

(первое элюируемое) (промежуточное соединение 15) метил-(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-D-пролинат (100 мг, 0,160 ммоль, 15,34% выход) в виде белого твердого вещества,

(второе элюируемое) (промежуточное соединение 16) метил-(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-D-пролинат (160 мг, 0,256 ммоль, 24,54% выход) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 17.

1-(1,1-Диметилэтил)-2-метил-(2R,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-1,2-пирролидиндикарбоксилат

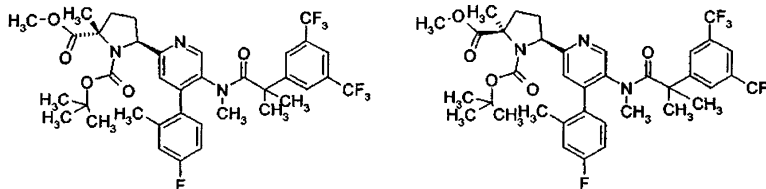


К раствору метил-(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-D-пролината (промежуточное соединение 16, 700 мг, 1,119 ммоль)

в сухом дихлорметане (DCM) (11 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,286 мл, 1,231 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Biotage system; элюент: от 1:0 до 1:1 циклогексан/этилацетат; картридж 25M) с получением указанного в заголовке соединения (512 мг, 0,706 ммоль, 63,1% выход) в виде белого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 1,03 мин, m/z 726 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения 18 и 19.

1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (18) и 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (19)



К раствору 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-1,2-пирролидиндикарбоксилата (промежуточное соединение 17, 150 мг, 0,207 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (2 мл) при -78°C добавляли 1M раствор бис(триметилсилил)амида лития в гексане (0,248 мл, 0,248 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C. Затем реакционную смесь охлаждали до -78°C, добавляли йодометан (0,019 мл, 0,31 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (1 мл), разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Biotage system; элюент: от 1:0 до 6:4 циклогексан/этилацетат; картридж 12M).

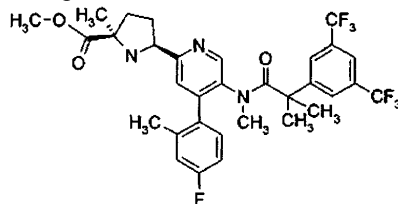
Выделяли два различных диастереоизомера:

(первое элюируемое) 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2S,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (промежуточное соединение 18, 7 мг, 9,46 мкмоль, 4,58% выход). СЭЖХ: Rt 1,09 мин, m/z 740 [M+H]⁺.

(второе элюируемое) 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилат (промежуточное соединение 19, 70 мг, 0,095 ммоль, 45,8% выход). СЭЖХ: Rt 1,06 мин, m/z 740 [M+H]⁺.

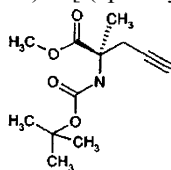
Промежуточное соединение 20.

Метил-(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинат



К раствору 1-(1,1-диметилэтил)-2-метил-(2R,5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил} (метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-1,2-пирролидиндикарбоксилата (промежуточное соединение 19, 70 мг, 0,095 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали, и остаток очищали посредством картриджа SPE-SCX с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,086 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 0,76 мин (широкий пик), m/z 640 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21. Метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпент-4-иноат



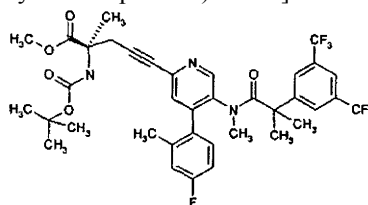
(2R)-2-амино-2-метилпент-4-иновую кислоту (1,3 кг) суспендировали в метаноле (6,5 л) и охлаждали до 2±3°C. Смесь обрабатывали тионилхлоридом (1,48 л) при 2±3°C в течение по меньшей мере 30

мин. Смесь нагревали при $40 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 17 ч, затем отбирали образцы для завершения реакции (COR) посредством ^1H ЯМР. После завершения смесь перемешивали до малого объема (приблизительно 1 объем), затем получали азеотропную смесь с толуолом (приблизительно $2 \times 2,5$ л) и выпаривали досуха с получением сырого метил-(2R)-2-амино-2-метилпент-4-иноата, который затем разбавляли диоксаном (9,1 л). Суспензию обрабатывали водным карбонатом калия (2,82 кг, растворенных в 5,46 л воды) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (BOC_2O) (2,43 кг) и смесь нагревали при $40 \pm 3^\circ\text{C}$ с перемешиванием в атмосфере инертного газа в течение по меньшей мере 17 ч. Забирали образец смеси для завершения реакции (COR) посредством ^1H ЯМР. После завершения смесь фильтровали с удалением твердых веществ, затем разбавляли этилацетатом (5 л), перемешивали и разделяли. Органический слой промывали водой (5 л), затем органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем раствор концентрировали до прозрачного масла, которое после отстаивания кристаллизовали. Сырой продукт перекристаллизовывали из циклогексана (2,6 л) и отмывали дополнительным количеством циклогексана (2,6 л). Продукт сушили в вакууме при 35°C с получением указанного в заголовке соединения (1,5 кг).

^1H ЯМР (400 MHz, MeOD-d_4) δ м.д.: 1,42 (9H, с), 1,46 (3H, с), 2,32-2,34 (1H, м), 2,65-2,71 (1H, дд), 2,92-2,99 (1H, д), 3,70 (3H, с).

Промежуточное соединение 22.

Метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпент-4-иноат

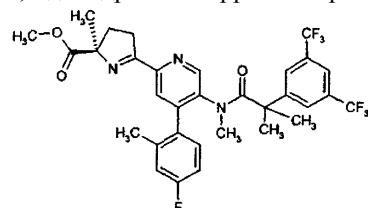


(750 г) 2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-ил]-N, 2-диметилпропаноида (WO 2005/002577, промежуточное соединение 4D), $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (19,8 г), CuI (5,4 г), Ph_3P (14,8 г) в 4:1 диизопропиламин:триэтиламин (3,75 л) помещали в колбу и кипятили с обратным холодильником. Медленно в течение 7-8 ч добавляли промежуточное соединение 21 (441,2 г) в 4:1 диизопропиламин:триэтиламин (3,7 л). Смесь нагревали в течение дополнительных 14-18 ч до промежуточного полного расходования соединения 21. Смесь подвергали горячей фильтрации с удалением $\text{Pr}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ и отмывали 4:1 диизопропиламин:триэтиламином (0,75 л). Твердое вещество промывали н-гептаном (3,75 л) и смесь охлаждали до комнатной температуры. Когда происходила кристаллизация, смесь разбавляли н-гептаном (7,5 л) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Твердое вещество фильтровали и отмывали н-гептаном (3,75 л). Твердые вещества сушили при 40°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (839,1 г).

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6) δ м.д.: 1,36-1,45 (18H, м), 2,12 (3H, с), 2,86-2,91 (1H, д), 3,18-3,24 (1H, уш.д.), 3,64 (3H, с), 7,09-7,19 (3H, м), 7,41 (1H, с), 7,75 (2H, с), 8,01 (1H, с), 8,37 (1H, с).

Промежуточное соединение 23.

Метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилат



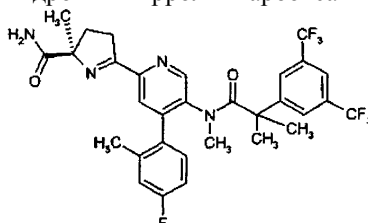
Метил-(2R)-5-[5-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпент-4-иноат (промежуточное соединение 22, 1,23 кг) суспендировали в 6,2 л DCM при комнатной температуре в атмосфере инертного газа. Затем смесь кипятили с обратным холодильником (прозрачный раствор получали при 30°C). По каплям добавляли TFA (990 мл) в течение одного часа. Полученный раствор перемешивали в течение по меньшей мере 6 ч при температуре кипения с обратным холодильником и затем охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли воду (6,15 л) и двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и водный слой (верхний) удаляли. К слою DCM добавляли 6,1 л 10% мас./мас. водного карбоната калия и двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и верхний слой (водный) удаляли. Слой DCM сушили над сульфатом магния и фильтровали. К указанному выше раствору DCM добавляли ацетонитрил (620 мл), а также в пробирку добавляли трифлат серебра (128,4 г). Затем полученную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 24 ч. Затем ее охлаждали до 20°C и га-

сили 8,6 л насыщенного хлорида аммония. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C, а затем охлажда-
ли до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем проводили холодную фильтрацию осадка хлорида се-
ребра и полученному двухфазному раствору позволяли нагреваться до 20°C. Слои разделяли. Верхний
водный слой удаляли. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали
досуша в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1067,6 г).

¹H ЯМР (500 MHz, 333K, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,42 (6H, уш. с), 1,47 (3H, с), 1,90-1,96 (1H, м), 2,11 (3H,
с), 2,36-2,44 (1H, м), 2,52 (3H, с), 3,18-3,25 (3H, м), 3,65 (3H, с), 7,05-7,10 (1H, м), 7,13-7,19 (2H, м), 7,77
(2H, с), 7,90 (1H, с), 7,99 (1H, с), 8,49 (1H, с).

Промежуточное соединение 24.

(2R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метил-
фенил)пиридин-2-ил]-2-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксамид

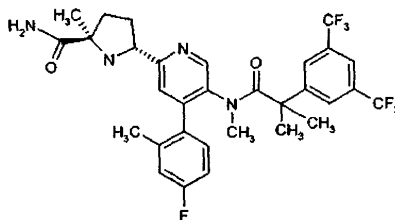


Метил-(2R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-
метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилат (промежуточное соединение
23 1,06 кг) суспендировали в 20,44 л 7М аммиака в метаноле. Смесь осторожно перемешивали в течение
по меньшей мере 5 суток при 20°C. Смесь концентрировали наполовину посредством дистилляции при
атмосферном давлении. Затем полученный раствор охлаждали до 40°C и перемешивали в течение 1 ч.
Затем полученную взвесь охлаждали до 0°C в течение 3 ч и окисляли при 0°C в течение 2 ч. Затем по-
средством фильтрации выделяли указанное в заголовке соединения и отфильтрованный осадок промыва-
ли ледяным метанолом (1,1 л). Влажный отфильтрованный осадок сушили при 40°C в вакууме с выходом
указанного в заголовке соединения (841,3 г).

¹H ЯМР (500 MHz, 333K, DMSO-d₆) δ м.д.: 1,39 (3H, с), 1,43 (6H, уш. с), 1,91-1,97 (1H, м), 2,15 (3H,
с), 2,21-2,28 (1H, м), 2,53 (3H, с), 3,07-3,20 (2H, м), 6,79-6,94 (2H, уш. д), 7,06-7,11 (1H, уш. т), 7,15-7,20
(2H, м), 7,78 (2H, с), 7,99 (1H, с), 8,14 (1H, с), 8,47 (1H, с).

Пример 1.

(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метил-
фенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид

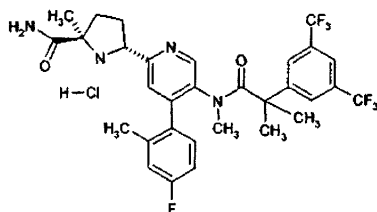


Метил-(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-
метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинат (промежуточное соединение 9, 25 мг, 0,039 ммоль) рас-
творяли в 7Н растворе аммиака в MeOH (3 мл, 21,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в тече-
ние 48 ч при 60°C. Растворитель выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле
(Companion system; элюент: от 99:1 дихлорметан/MeOH до 95:5 дихлорметан/MeOH; картридж 12 г) с
получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,026 ммоль, 65,5% выход) в виде белого твердо-
го вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8,32-8,42 (м, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 7,68-7,87 (м, 2H), 7,50-7,58
(м, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,95-7,28 (м, 4H), 4,19-4,38 (м, 1H), 3,04-3,24 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,99-
2,42 (м, 2H), 1,56-1,87 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,42 (с, 6H). Относительную стереохимию антидиастереоизо-
мера определяли по сравнению со спектром ЯМР син-диастереоизомера (пример 3): спектры различа-
лись. ВЭЖХ: Rt 5,49 мин. MS: m/z 625 [M+H]⁺ и 647 [M+Na]⁺.

Пример 2.

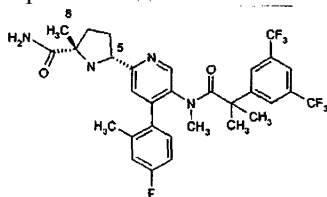
(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метил-
фенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид гидрохлорид



(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамид (пример 1, 16 мг, 0,026 ммоль) растворяли в простом диэтиловом эфире (2 мл) и добавляли 1Н НСl в простом диэтиловом эфире (30 мкл). Суспензию растирали с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,024 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ: Rt 5,46 мин. MS: m/z 625 [M+H]⁺ и 647 [M+Na]⁺ (свободное основание).

Пример 3.

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинамид

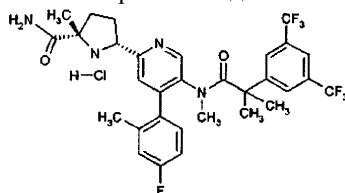


Метил-(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинат (промежуточное соединение 10, 42 мг, 0,066 ммоль) растворяли в 7Н растворе аммиака в MeOH (3 мл, 21,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 60°C. Растворитель выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Companion system; элюент: от 99:1 дихлорметан/MeOH до 95:5 дихлорметан/MeOH; картридж 12 г) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,045 ммоль, 68,3% выход) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8,31 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89-7,99 (м, 1H), 7,60-7,87 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,90-7,24 (м, 4H), 4,39-4,60 (м, 1H), 3,21-3,32 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,16-2,37 (м, 4H). Относительную стереохимию син-изомера подтверждали посредством дипольной корреляции между CH₃(8) и CH(5). ВЭЖХ: Rt 5,48 мин. MS: m/z 625 [M+H]⁺.

Пример 4.

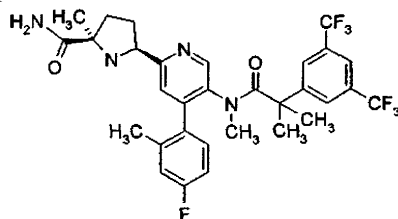
Гидрохлорид (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинамида



(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-L-пролинамид (пример 3, 28 мг, 0,045 ммоль) растворяли в простом диэтиловом эфире (2 мл) и добавляли 1Н НСl в простом диэтиловом эфире (50 мкл). Суспензию растирали с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,042 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ: Rt 5,45 мин. MS: m/z 625 [M+H]⁺ (свободное основание).

Пример 5.

(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамид



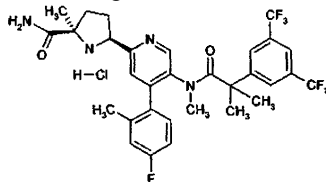
Метил-(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинат (промежуточное соединение 20, 30 мг, 0,047 ммоль) растворяли в 7Н растворе аммиака в MeOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 50°C. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,043

ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,31 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89-7,99 (м, 1H), 7,60-7,87 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,90-7,24 (м, 4H), 4,39-4,60 (м, 1H), 3,21-3,32 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,16-2,37 (м, 4H). Спектр образца состоял из смеси конформеров (широкие линии в спектре при комнатной температуре). Относительную стереохимию син-изомера подтверждали посредством диполярной корреляции между: $-\text{CH}_3(8)$ с 1,31 м.д. и $\text{CH}(5)$ с 4,48 м.д. СЭЖХ: Rt 0,75 мин (широкий пик), m/z 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: Rt 5,06 мин.

Пример 6.

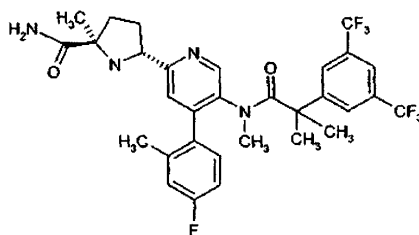
Гидрохлорид (5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида



(5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид (пример 5, 27 мг, 0,043 ммоль) растворяли в простом диэтиловом эфире (2 мл) и добавляли 1Н НСl в простом диэтиловом эфире. Суспензию растирали с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,039 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества. СЭЖХ: Rt 0,77 мин (широкий пик), m/z 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (свободное основание). ВЭЖХ: Rt 5,18 мин.

Пример 7.

Безводный (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамид (кристаллическая форма 1)



К перемешиваемому раствору (2R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-2-ил]-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пиррол-2-карбоксамида (промежуточное соединение 24,082 кг) в DCM (6,55 л) при комнатной температуре добавляли TFA (0,2 л). Полученный раствор охлаждали до 0°C. Порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,423 кг) и реакционную смесь перемешивали в течение 2-4 ч. К реакционной смеси добавляли MeOH (0,4 л), затем осторожно добавляли воду (1,64 л) с последующим 3М NaOH (4,0 л) увеличением pH до 12. Слои разделяли и сохраняли слой DCM. Водный слой промывали DCM (0,8 л) и слои разделяли. Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали на ротационном испарителе с получением (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (пример 1) и (5S)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (пример 5) в смеси приблизительно 4:1, в виде белой пены (859,5 г). К этой смеси (0,8 кг) добавляли ТВМЕ (6 л) и полученный раствор фильтровали. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и отфильтрованный осадок промывали ТВМЕ (0,8 л). Влажное твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения приблизительно с 97% частотой в виде белого кристаллического твердого вещества (446,4 г).

Затем это соединение (598,8 г) суспендировали в этилацетате (1,2 л) при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником. Полученный горячий раствор фильтровали/очищали с удалением любых твердых частиц. К фильтрату медленно добавляли метилциклогексан (6,0 л) при температуре кипения с обратным холодильником, получая в конце добавления белую суспензию. Горячую суспензию охлаждали до 20°C в течение 4 ч, а затем оставляли перемешиваться при 20°C в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали метилциклогексаном (1,2 л), затем сушили в вакууме при 40°C в течение 26 ч с получением указанного в заголовке соединения, приблизительно с 99% чистотой в виде белого кристаллического твердого вещества (527 г).

^1H ЯМР (500 МГц, 353K, DMSO-d_6) δ м.д.: 1,40 (3H, с), 1,42 (6H, с), 1,65-1,70 (1H, м), 1,78-1,85 (1H, м), 2,11-2,24 (5H, м), 3,08 (1H, уш. с), 4,31-4,34 (1H, т), 7,03-7,07 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,37 (1H, с), 7,76 (2H, с), 7,96 (1H, с), 8,32 (1H, с).

Начало плавления 198,7°C посредством DSC.

Термограмму DSC получали с применением TA Instruments Q2000 дифференциального сканирующего калориметра. Образец навешивали в алюминиевый лоток, сверху на лоток помещали крышку и немого обжимали без герметизации лотка. Эксперимент проводили с использованием скорости нагрева 10°C/мин.

Полагая углы 2θ (°) и расстояние между щелями d (Å), соединение из примера 7 демонстрирует следующие характеристики профиля XRPD: (Табл. 1)

Таблица 1

№.	Углы 2θ , (°)	Расстояние между щелями d , Å
1	6,0	14,8
2	6,5	13,6
3	8,2	10,8
4	10,0	8,9
5	10,9	8,1
6	11,9	7,4
7	13,0	6,8
8	13,9	6,4
9	16,3	5,4
10	17,0	5,2
11	17,9	5,0
12	19,1	4,7
13	19,5	4,6
14	20,0	4,4
15	20,2	4,4
16	21,0	4,2
17	21,9	4,1
18	22,1	4,0
19	24,6	3,6
20	24,9	3,6
21	27,9	3,2
22	28,2	3,2
23	29,9	3,0
24	30,4	2,9
25	33,1	2,7

Профиль XRPD соединения из примера 7 показан на фиг. 1. Профиль XRPD выражен в терминах углов 2θ и получен на дифрактометре с использованием рентгеновского излучения меди K α , в соответствии со способом, описанным выше (в экспериментальном разделе).

Пример 8.

[(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамидтарtrat]

К винной кислоте (126,15 мг, 1 экв.) для растворения кислоты добавляли ацетон (7 мл). Затем раствор кислоты добавляли к 500 мг (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (пример 1). Для полученной взвеси устанавливали температурный цикл (0-40°C) при перемешивании при 500 об./мин. Через 1 ч формировался толстый слой гелеобразного вещества. Затем дополнительно добавляли ацетон (13 мл) для улучшения текучести вещества. Реакцию продолжали при температурном цикле в течение дополнительных 3 суток при перемешивании. Затем выделяли твердое вещество и позволяли ему высохнуть при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в кристаллической форме (463 мг). Начало плавления 211°C посредством DSC.

Пример 9.

[(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамидбензоат]

К бензойной кислоте (102,65 мг, 1 экв.) для растворения кислоты добавляли толуол (3,5 мл). Затем раствор кислоты добавляли к 500 мг (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (пример 1). После нагревания до 40°C, а затем охлаждения до 20°C в реакционную смесь для затравки помещали кристаллы бензоата из примера 1, которые получали посредством мелкомасштабного эксперимента (50 мг) из толуола. Реакцию продолжали при температурном цикле в течение 3 суток. Полученное твердое вещество выделяли и сушили при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (374 мг) в кристаллической форме. Начало плавления 131°C посредством DSC.

Пример 10.

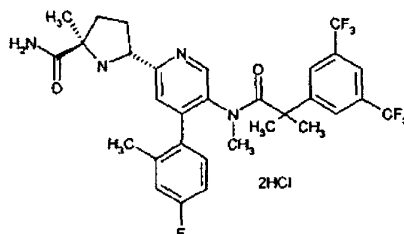
[(5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамидцитрат]

25 мг (5R)-5-[5-[{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридинил]-2-метил-D-пролинамида (пример 1) помещали в пробирку для ВЭЖХ с по-

следующим добавлением 7,6 мг (1 экв.) лимонной кислоты. Затем на твердое вещество выливали 250 мкл толуола и реакционную смесь подвергали температурному циклу (0-40°C) при перемешивании при 500 об./мин. Через 2,5 суток фильтрованием выделяли твердое вещество в условиях окружающей среды. Начало плавления приблизительно 90°C посредством DSC с последующим разрушением.

Пример 11.

бис-Гидрохлорид (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамида



К раствору (5R)-5-[5-[2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-метилпропаноил}(метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамида (пример 1 × 107,45 г, 172 ммоль) в сухом простом диэтиловом эфире (1000 мл), охлажденном до 0°C по каплям добавляли соляную кислоту (1M в Et₂O) (353 мл, 353 ммоль) в течение 30 мин. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем 1 ч при комнатной температуре.

Летучие компоненты выпаривали в вакууме. Указанное в заголовке соединение (118,7 г, 99% выход) восстанавливали в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ: Rt=5,168 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9,43 (уш. с, 1H), 9,10 (уш. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,99-8,15 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,64-7,89 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,96-7,29 (м, 3H), 4,87-5,09 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,35 (уш. с, 3H), 2,01-2,43 (м, 4H), 1,72 (с, 3H), 1,42 (уш. с, 6H).

Биологические данные

Соединения по изобретению можно тестировать на биологическую активность *in vitro* в соответствии с приведенными далее анализами:

Измерение аффинности связывания NK

Аффинность связывания NK1 соединениями по изобретению определяли для рецептора рецептор NK1 человека, стабильно экспрессируемого в клетках CHO (китайского хомяка), с применением приведенного ниже анализа связывания при фильтрации с применением в качестве меченого лиганда [³H]-GR205171 (см. C. Griffante et al, Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 39-45; H. M. Sarau et al., J. Pharmacol. Experimental Therapeutics 2000, 295(1), 373-381 и D.T. Beattie et al., Br. J. Pharmacol. 1995, 116, 3149-3157).

Клетки CHO, стабильно экспрессирующие клонированный нейрокининовый рецептор NK1 человека, культивировали в модифицированной Дульбекко среде игла/F12Ham (DMEM/F12Ham), дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой и 2 mM L-глутамином. Клетки поддерживали в 5% CO₂ в увлажненном инкубаторе при 37°C. Клетки собирали при достижении конfluence PBS/ЭДТА (5 mM), а затем осаждали посредством центрифугирования (1000 г, 8 мин, 4°C). Для получения мембран клеточные осадки гомогенизировали в 10 объемах буфера для получения мембран и центрифугировали (48000 г, 20 мин, 4°C). Затем мембраны ресуспендировали в виде 500 мкл аликвот и хранили при -80°C до использования.

Анализ связывания проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах с глубокими лунками (Whatman) в объеме 400 мкл, состоящем из 100 мкл буфера для инкубации (содержащем 50 mM HEPES, pH 7,4, 3 mM MnCl₂, и 0,02% BSA), 4 мкл DMSO (общее связывание) или увеличивающиеся концентрации соединений по изобретению, растворенных в DMSO (в конечной концентрации 1 pM -1 мкМ), 100 мкл радиолиганда [³H]-GR205171 (в конечной концентрации 0,2 nM) в буфере для инкубации и 200 мкл суспензии мембран клеток CHO с NK1 человека (конечная концентрация 4 мкг/мл) в буфере для инкубации. Неспецифическое связывание определяли добавлением 1 мкМ немеченого GR205171. Инкубацию проводили при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакцию останавливали посредством быстрой фильтрации через фильтровальные пластины GF/C, предварительно вымоченные в 0,5% полиэтиленимине (PEI) с последующими 3 отмывками 1 мл ледяного 0,9% NaCl с применением Cell Harvester (Perkin-Elmer). Фильтровальные пластины сушили и оставшуюся радиоактивность подсчитывали в Top Count (Perkin-Elmer).

Специфическое связывание определяли вычитанием общего связывания из неспецифического связывания, которое оценивали как связывание в присутствии 1 мкМ GR205171. Процент ингибирования специфического связывания определяли для каждой концентрации соединений по изобретению и из кривых концентрация-ответ получали IC₅₀, определенную как концентрация, необходимая для ингибирования 50% специфического связывания. Значение аффинности выражали в виде отрицательного логарифма константа ингибирования (pKi) и рассчитывали из IC₅₀ по уравнению Ченга-Прусоффа с использовани-

ем в анализе константы диссоциации (K_D) радиолиганда и его концентрации.

Соединение из примера 11 тестировали в пяти независимых экспериментах, и среднее значение аффинности составляло $pK_i = 9,88 \pm 0,07$.

Измерение функциональной активности в отношении NK

Соединения по изобретению дополнительно характеризовали в функциональном анализе с применением технологии FLIPR для определения их действия по ингибированию высвобождения внутриклеточного кальция, индуцированного взаимодействием рецепторов NK с их перспективными лигандами. В исследованиях использовали клетки U2OS человека, транзитивно трансдуцированные рекомбинантным вирусом BacMam, экспрессирующим рецепторы NK1, NK2 и NK3 человека (см. J. P. Condreay et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(1): 127-132). В кратком изложении клетки U2OS собирали из флаконов для тканевых культур, ресуспендировали до плотности клеток 200-300 тыс. клеток/мл и смешивали с рекомбинантным вирусом BacMam, несущим ген NKR, в соотношении вирусы/клетки 1% (об./об.). Затем по 10-15 тыс. клеток/лунку высаживали в 384-луночный планшет Greiner bio-one в среду для культивирования (DMEM с 10% FBS), инкубировали в течение ночи в 5% CO_2 при 37°C. После аспирации среды к клеткам через 18-24 ч добавляли цитоплазматический индикатор кальция краситель Fluo-4 Calcium 3 (Molecular Devices Co.) в 30 мкл/лунку буфера (уравновешенные раствором Хэнка соли с 20 mM Hepes) и инкубировали в CO_2 при 37°C в течение 60 мин. Затем к клеткам в течение 30 мин инкубации при 37°C добавляли по 10 мкл/лунку буфера для анализа (уравновешенные раствором Хэнка соли с 20 mM Hepes), содержащего различные концентрации соединений. В заключение к клеткам добавляли 10 мкл/лунку лигандов NKR в буфере для анализа, содержащем 0,1% BSA, и на системе FLIPR определяли флуоресцентный сигнал. В качестве лигандов для рецепторов NK1, NK2 и NK3 использовали пептиды субстанцию P, NKA и NKВ соответственно. Значения IC_{50} для каждого из соединений определяли по кривой ингибирования с 3-кратным разбавлением с 11-точками. Эффективность каждого антагониста (fpK_i) рассчитывали на основании pIC_{50} по уравнению Ченга-Прусоффа с использованием EC_{50} лиганда, определенную в отдельном эксперименте.

В анализе функциональной эффективности в отношении NK тестировали соединения из примера 11, примеров 2, 4 и 6. Соответствующие значения pK_i , полученные как средние по меньшей мере двух определений, приведены в представленной ниже табл. 2.

Таблица 2

№. примера	NK ₁	NK ₂	NK ₃
Пример 11	10,1	<6,0	7,50
Пример 2	>9,77	5,70	7,10
Пример 4	>9,77	5,70	7,20
Пример 6	>9,77	5,70	6,80

Способность соединений по изобретению проникать в центральную нервную систему и связываться с рецепторами NK1 можно определять с применением модели постукивания песчанки лапами, как описано в Rupniak & Williams, Eur. Jour. of Pharmacol., 1994.

Интрацеребровентрикулярное (icv) введение агониста рецепторов NK1 GR73632 (R.M. Hagan et al., Neuropeptides 1991, 19 (2), 127-135) вызывает у песчанок характерный ответ в виде постукивания задними конечностями (GFT), который можно ингибировать сильнодействующими агонистами рецепторов NK1 антагонисты. Модель постукивания песчанок лапами осуществляли следующим образом: песчанкам дозировали соединение по изобретению и после соответствующего времени предварительной обработки их анестезировали с применением смеси изофлуоран/кислород. Затем вскрывали череп и инъецировали 5 мкл GR73632 (концентрация 3 пмоль) посредством введения загнутой иглы 25G на глубину 4 мм ниже брегмы, непосредственно в латеральный желудочек (интрацеребровентрикулярное дозирование). Сразу же после инъекции песчанок индивидуально помещали в чистую клетку для наблюдения для восстановления.

После того, как песчанка восстанавливала свой рефлекс выпрямления, записывали длительность повторяющегося постукивания задних конечностей в течение периода 5 мин. Дозу тестируемого соединения, необходимую для ингибирования индуцированного агонистом NK1 постукивания на 50%, выраженную в виде мг/кг, обозначают как значения ID_{50} .

Индуцированное GR73632 поведение в виде постукивания лапами значительно уменьшается посредством соединения из примера 11 при 0,3, 1,0 и 3,0 мг/кг перорально ($P < 0,01$) с рассчитанной ID_{50} приблизительно 0,2 мг/кг (ID_{50} приблизительно 5 нг/мл плазмы).

Также выявлено, что соединения по изобретению демонстрируют анксиолитическую активность в утвержденных преклинических тестах. Например, тест исходящей от человека опасности для обезьян (Costall et al., 1988).

Тест использовали у домашних, скрещиваемых в лаборатории самцов и самок обыкновенных игрунок в возрасте более 2 лет, массой 300-500 г. Животных парами помещали в клетки, в жилом помещении поддерживали $25 \pm 1^\circ C$, 60% влажности и 12-часовой цикл дня/ночи (свет включали в 06-00, с 30 мин имитирующими рассветать и сумерки). Тестирование проводили у животных, находящихся в домашних клетках.

За час до теста животным перорально вводили носитель (0,5% НРМС) или тестируемое соединение (1 мл/кг). После периода вымывания, по меньшей мере, трех суток, проводили переназначение вводимых соединений и исследование завершали, когда всем животные получали все соединения. В данном исследовании анализировали количество специфических поведенческих поз в ответ на исходящую от человека опасность и количество прыжков. Позы, регистрируемые в тесте, представляли собой позы, описанные в Costall et al. (1988) а количество прыжков от задней стенки клетки к передней стенке клетки предоставляют индекс двигательной активности для оценки потенциала седативного эффекта или стимуляции двигательной активности.

Соединение из примера 11 вводили в дозе 0,1, 0,3 или 1 мг/кг описанным выше способом, и соединение вызывало зависимое от дозы снижение количества поз, выполняемых животными, которое достигало статистической значимости при 0,3 и 1 мг/кг (* $P < 0,01$). Результаты представлены в табл. 3. Это действие не сопровождалось снижением количества прыжков, осуществляемых животными, и, по существу, оно интерпретируется как анксиолитическое действие соединения.

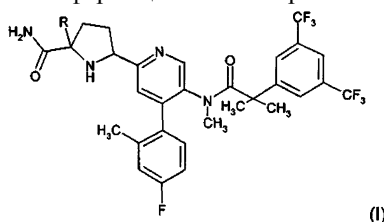
Таблица 3

Обработка	Доза, мг/кг	Кол-во поз	Кол-во прыжков
Носитель		11,0 $\pm$ 0,6	16,3 $\pm$ 1,7
Пример 11	0,1	9,4 $\pm$ 1,0	20,1 $\pm$ 2,1
Пример 11	0,3	*6,3 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 2,5
Пример 11	1	*4,0 $\pm$ 0,4	13,0 $\pm$ 2,1

В табл. 3 приведены результаты применения соединения из примера 11 в тесте исходящей от человека опасности для игрунок. Результаты представлены как среднее $\pm$ SEM ($n=7$) количества поз и как среднее $\pm$ SEM ($n=4$) количества прыжков. Данные подвергали однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с последующим критерием Даннета, сравнивая каждую дозу соединения с обработкой носителем, с применением программного обеспечения Statistica (версия 8.0). Статистически значимые различия относительно носителя указаны как * $P < 0,01$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

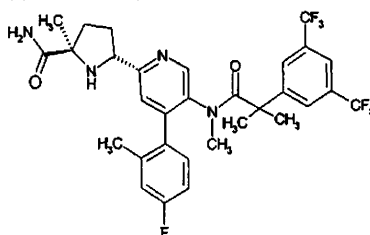


(I)

где R представляет собой C_{1-4} -алкил.

2. Соединение по п.1, где R представляет собой метил.

3. Соединение формулы (I), представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение, представляющее собой (5R)-5-[5-[[2-{3,5-бис(трифторметил)фенил}-2-метилпропаноил](метил)амино]-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-пиридирил]-2-метил-D-пролинамид.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), как определено в любом из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

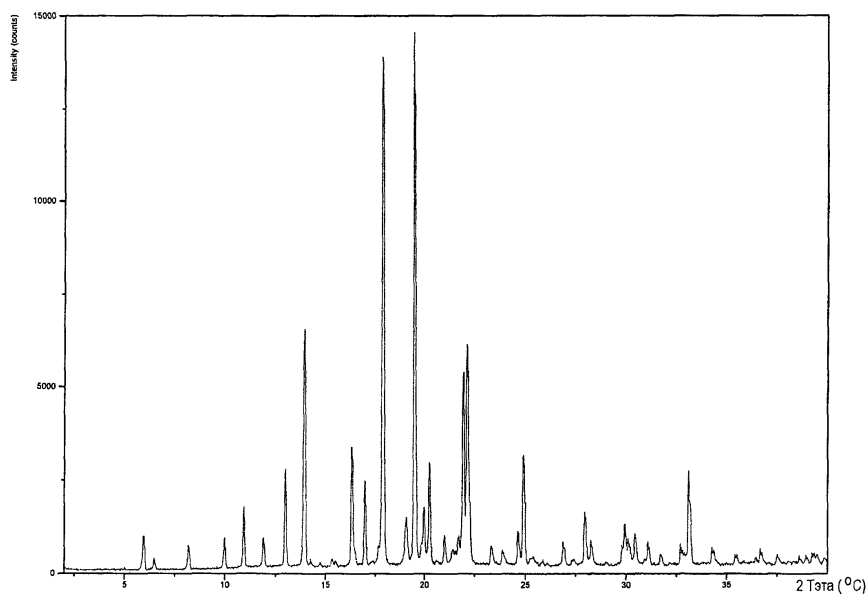
6. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-4, для производства лекарственного средства для лечения состояний, при которых является полезным антагонизм в отношении рецептора NK1.

7. Применение соединения, как определено в любом из пп.1-4, для производства лекарственного средства для лечения депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты.

8. Способ лечения или профилактики состояний, при которых является полезным антагонизм в отношении рецептора NK1, у млекопитающих, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой со-

ли.

9. Способ лечения или профилактики депрессии, тревоги, расстройств сна или рвоты у млекопитающих, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемой соли.



Профиль XRPD соединения из примера 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
