(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 022850 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.03.31

(21) Номер заявки
201390683

(22) Дата подачи заявки
2011.11.10

(51) Int. Cl. ***C07D 471/10*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

(54) ПИПЕРИДИНОНКАРБОКСАМИДАЗАИНДАНЫ - АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА CGRP

(31) **61/413,077; 61/425,034**
(32) **2010.11.12; 2010.12.20**
(33) **US**
(43) **2013.09.30**
(86) **PCT/US2011/060081**
(87) **WO 2012/064910 2012.05.18**

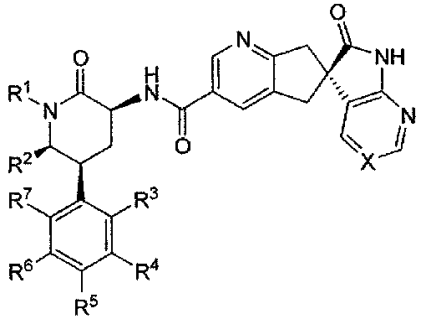
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)

(72) Изобретатель:
Белл Ян М., Фрэли Марк Э., Галликкио Стивен Н., Джиннетти Энтони, Митчелл Хелен Дж., Пэуан Дэниел В., Стэйес Доннетт Д., Ван Чэн, Зартман С. Блэйр, Стивенсон Хитер Е. (US)

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

(56) WO-A1-2008153849
WO-A2-2006031606
WO-A2-2009065922
WO-A2-2006031610
WO-A1-2010139717

(57) Настоящее изобретение относится к производным пиперидинонкарбоксамидазаиндана формулы I, которые являются антагонистами рецепторов CGRP и которые полезны при лечении или для предотвращения заболеваний, в которых принимают участие CGRP, таких как мигрень. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений и композиций для профилактики или лечения таких заболеваний, в которых участвует CGRP.



(I)

022850 B1

022850 B1

Предшествующий уровень техники

CGRP (кальцитонин-ген-связанный пептид) представляет собой природный, содержащий 37 аминокислот пептид, который вырабатывается в результате тканеспецифического альтернирующего процессинга иРНК калыдитонина и широко распространен в центральной и периферической нервной системе. CGRP располагается преимущественно в сенсорных афферентных и центральных нейронах и опосредует некоторые биологические функции, включая вазодиляцию. CGRP экспрессируются в альфа- и бета-формах, которые отличаются одной и тремя аминокислотами у крыс и людей соответственно. CGRP-альфа и CGRP-бета демонстрируют аналогичные биологический свойства. После выделения из клетки, CGRP инициирует ее биологическую реакцию за счет связывания с CGRP рецептором, который представляет собой гетеродимер, состоящий из G-белка, связанного с кальцитониноподобным рецептором (CLR) в ассоциации с одним трансмембранным белком, известным как белок 1, модифицирующим рецепторную активность ($RAMP_1$). CGRP рецепторы преимущественно связаны с активацией аденилилциклазы, и были обнаружены и фармакологически оценены в некоторых тканях и клетках, включая клетки и ткани мозга, сердечно-сосудистой системы, эндотелия и гладкой мускулатуры.

CGRP представляет собой эффективный нейромодулятор, который принимает участие в патологии цереброваскулярных нарушений, таких как мигрень и кластерная головная боль. В клинических исследованиях было обнаружено, что повышенные уровни CGRP в яремной вене наблюдаются во время приступов мигрени (Goadsby et al. (1990) Ann. Neurol. 28, 183-187), повышенные уровни CGRP наблюдаются в слюне пациентов, страдающих мигренью между приступами (Bellamy et al. (2006) Headache 46, 24-33) и во время приступов (Cady et al. (2009) Headache 49, 1258-1266), и было показано, что сами CGRP запускают механизм мигреневой головной боли (Lassen et al. (2002) Cephalalgia 22, 54-61). В клинических испытаниях было показано, что антагонист рецептора CGRP - BIBN4096BS эффективен при лечении острых приступов мигрени (Olesen et al. (2004) New Engl. J. Med. 350, 1104-1110) и способен предотвратить головную боль, вызванную введением CGRP контрольной группе (Petersen et al. (2005) Clin. Pharmacol. Ther. 77, 202-213). Было также показано, что биодоступный при пероральном введении антагонист рецептора CGRP телкагепант также проявляет противомигреневую эффективность в фазе III клинических испытаний (Ho et al. (2008) Lancet 372, 2115-2123; Connor et al. (2009) Neurology 73, 970-977).

CGRP-опосредованная активация тригеменоваскулярной системы может играть ключевую роль в патогенезе мигрени. Кроме того, CGRP активирует рецепторы гладкой мускулатуры внутричерепных сосудов, приводя к усиленной вазодилатации, которая, как считают, вносит вклад в головную боль во время приступов мигрени (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamints, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). Средняя менингеальная артерия, основная артерия твердой оболочки головного мозга, иннервируется сенсорными волокнами тригеминального ганглия, который содержит некоторые нейропептиды, включая CORP. Стимуляция тригеминального ганглия у кошек вызывает повышенные уровни CGRP, и у людей активация тригеминальной системы вызывает покраснение лица и повышенные уровни CGRP во внешней яремной вене (Goadsby et al. (1988) Ann. Neurol. 23, 193-196). Электрическая стимуляция твердой оболочки мозга у крыс увеличивает диаметр средней менингеальной артерии, эффект, который блокируется предварительным введением CGRP(8-37), пептидного антагониста рецептора CGRP (Williamson et al. (1997) Cephalalgia 17, 525-531). Стимуляция тригеминального ганглия увеличивает приток крови к морде у крыс, что можно ингибировать, используя CGRP(8-37) (Escott et al. (1995) Brain Res. 669, 93-99). Электрическая стимуляция тригеминального ганглия у мартышек вызывает усиление притока крови к морде, что можно блокировать, используя непептидный антагонист рецептора CGRP - BIBN4096BS (Doods et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 129, 420-423). Таким образом, сосудистый эффект CGRP можно ослабить, предотвратить или повернуть вспять, используя антагонист рецептора CGRP.

Было показано, что CGRP-опосредованная вазодилатация средней менингеальной артерии у крыс сенсибилизирует нейроны каудального ядра тройничного нерва (Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247). Аналогично, расширение кровеносных сосудов твердой оболочки головного мозга во время мигреневой головной боли может сенсибилизировать тригеминальные нейроны. Некоторые из связанных с мигренью симптомов, включая внечерепную боль и лицевую аллодинию, могут быть результатами сенсибилизированных тригеминальных нейронов (Burstein et al. (2000) Ann. Neurol. 47, 614-624). Антагонист CGRP может быть благоприятным средством для ослабления, предотвращения или поворота вспять нейрональной сенсибилизации. Способность соединений настоящего изобретения действовать как антагонисты рецептора CGRP делает их полезными фармакологическими агентами при лечении нарушений, таких как те, что включают CGRP у людей и животных, но особенно у людей. Такие нарушения включают мигрень и кластерную головную боль (Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327); хроническую головную боль напряжения (Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335-1340); боль (Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275-282); хроническую боль (Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163-175); нейрогенные воспаления и боль при воспалениях (Holzer (1988) Neuroscience 24, 739-768; Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol. Scanda. 146, 537-538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); глазную боль (May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195-196), зубную боль (Awawdeh et al. (2002)

Int. Endocrin. J. 35, 30-36), инсулинонезависимый сахарный диабет (Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260-265); сосудистые нарушения; воспаления (Zhang et al. (2001) Pain 89, 265); артрит, бронхиальную гиперактивность, астму, (Foster et al. (1992) Алл. NY Acad. Sci. 657, 397-404; Schini et al. (1994) Am. J. Physiol. 267, H2483-H2490; Zheng et al. (1993) J Virol. 67, 5786-5791); шок, сепсис (Beer et al. (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798); синдром отказа от наркотиков (Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); морфиновую толерантность (Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342-2351); приливы крови у мужчин и женщин (Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720-1723); аллергический дерматит (Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137-143); псориаз; энцефалит, травмы мозга, ишемию, удар, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания (Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34); кожные болезни (Geppetti и Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), нейрогенные покраснения кожи, кожные порозовения и эритему; тиннитус (Herzog et al. (2002) J. Membr. Biol. 189, 225); тучность (Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257-4269); воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, (Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414-422) и цистит. Особо важным является экстренное или профилактическое лечение головной боли, включая мигрень и кластерную головную боль.

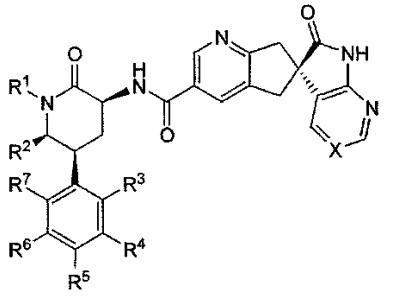
В патенте США № 7390798, выданном 24 июня 2008, и в патентной публикации США № US 2010/0179166, опубликованной 15 июля 2010, раскрыты карбоксамидные антагонисты рецептора CGRP. Настоящее изобретение относится к классу более высокоэффективных антагонистов рецепторов CGRP по сравнению с раскрытыми ранее аналогами, к включающим их фармацевтическим композициям и их использованию в терапии.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к производным пиперидинонкарбоксамидазаиндана, которые представляют собой высокоэффективные антагонисты рецепторов CGRP и полезны при лечении или для профилактики заболеваний, в которых участвуют CGRP, таких как мигрень. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, и к использованию указанных соединений и композиций для профилактики или лечения таких заболеваний, в которых участвует CGRP.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к группе соединений формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

X выбирают из $-C(R^8)=$ или $-N=$, где R^8 представляет собой водород, F или CN;

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4}алкила, циклопропилметила, циклобутилметила и [1-(трифторметил)циклопропил]метила, каждый из которых необязательно замещен одним или более из заместителей, если допускают валентности, независимо выбранных из группы, состоящей из F и гидрокси;

R^2 выбирают из водорода и метила;

если R^2 представляет собой водород, тогда

R^3 выбирают из водорода, F или Cl;

R^4 выбирают из водорода, F или Cl;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбирают из водорода или F и

R^7 выбирают из водорода, F или Cl;

за исключением того, что по меньшей мере два из R^3, R^4, R^6 и R^7 должны представлять собой F или Cl, если только R^3 не представляет собой F, и в этом случае R^4, R^6 и R^7 все могут быть водородами; и если R^4 представляет собой Cl, тогда R^7 не может представлять собой Cl;

если R^2 представляет собой метил, тогда

R^3 выбирают из водорода, метила, F, C1 или Br;

R^4 выбирают из водорода, метила, F или Cl;

R^5 выбирают из водорода или F;

R^6 выбирают из водорода или F и

R^7 выбирают из водорода, метила, F или Cl;

за исключением того, что если R^5 представляет собой F, тогда по меньшей мере три из R^3, R^4, R^6 и R^7 должны представлять собой F; и если R^4 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может представлять собой метил или Cl.

Внутри указанной группы настоящее изобретение охватывает первую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой -N=.

Также внутри указанной группы настоящее изобретение включает вторую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой -CH=.

Также внутри указанной группы настоящее изобретение включает третью подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой -C(CN) = .

Также внутри указанной группы настоящее изобретение включает четвертую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1-3 F или гидрокси, или и тем, и другим.

В четвертой подгруппе соединений настоящее изобретение включает первый класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^1 выбирают из: изопропила, 2,2,2-трифторэтила, 2,2-дифторэтила, 2- метилпропила, 3,3,3-трифторпропила и 3,3,3-трифтор-2- гидроксипропила.

В первом классе соединений настоящее изобретение включает первый подкласс соединений формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой 2,2,2-трифторэтил.

Также внутри указанной группы соединений настоящее изобретение включает пятую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^2 представляет собой водород.

В пятой подгруппе соединений настоящее изобретение включает второй класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где по меньшей мере два из R^3, R^4, R^6 и R^7 представляют собой F или Cl, за исключением того, что если R^4 представляет собой Cl, тогда R^7 не может представлять собой Cl.

Также в пятой подгруппе соединений настоящее изобретение включает третий класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^3 представляет собой F и R^4, R^6 и R^7 представляют собой водород.

Также внутри указанной группы настоящее изобретение включает шестую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^2 представляет собой метил.

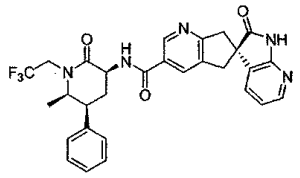
В шестой подгруппе соединений настоящее изобретение включает четвертый класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^5 представляет собой F и по меньшей мере три из R^3, R^4, R^6 и R^7 представляют собой F.

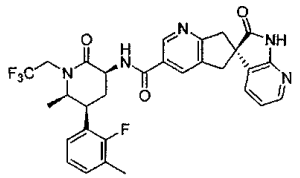
Также в шестой подгруппе соединений настоящее изобретение включает пятый класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^5 представляет собой водород и, если R^5 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может быть метилом или Cl.

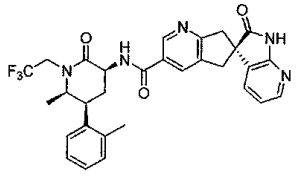
Также в шестой подгруппе соединений настоящее изобретение включает шестой класс соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где R^3 выбирают из водорода, метила, F или Cl; R^4 выбирают из водорода, метила, F или Cl; R^5 представляет собой водород; R^6 выбирают из водорода или F; и R^7 выбирают из водорода, метила, F или Cl; за исключением того, что если R^4 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может быть метилом или Cl.

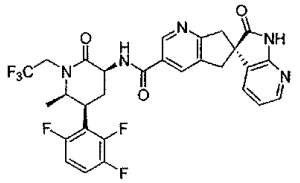
Также внутри указанной группы соединений настоящее изобретение включает седьмую подгруппу соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой -C(F) = .

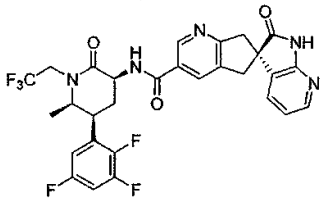
Настоящее изобретение также включает соединения, выбранные из следующих:

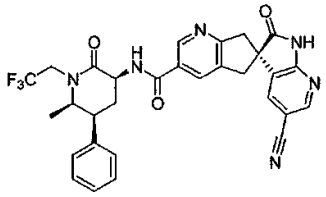


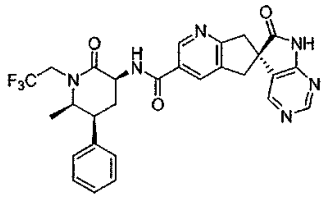


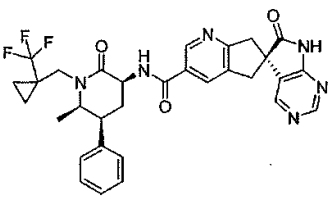


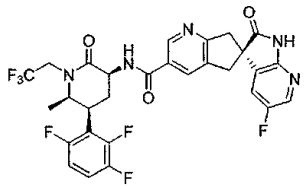


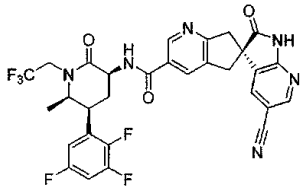


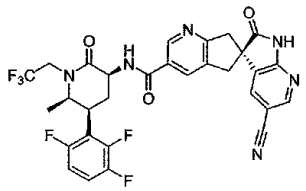


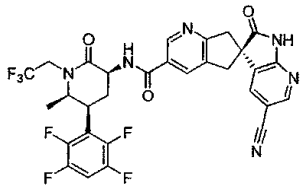


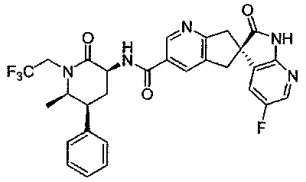












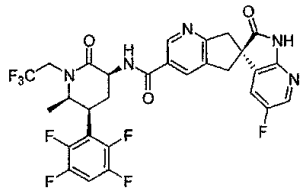
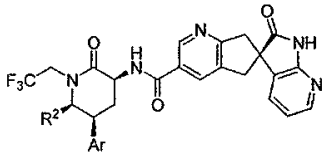
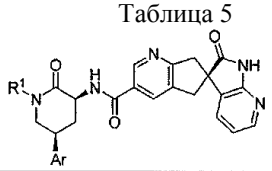


Таблица 4



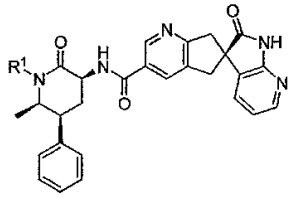
R^2	Ar
H	2-фторфенил
Me	2-хлорфенил
Me	3-метилфенил
H	2,3-дифторфенил
H	2,3,5-трифторфенил
H	2-хлор-6-фторфенил
H	2,6-дихлорфенил
H	2,3-дихлорфенил
H	2,3,6-трифторфенил
Me	2,3,5,6-тетрафторфенил
Me	3-фтор-2-метилфенил

Таблица 5



R^1	Ar
циклобутилметил	2,3-дифторфенил
2-метилпропил	2-фторфенил
циклобутилметил	2-фторфенил
изопропил	2-фторфенил
(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил	2,3-дифторфенил

Таблица 6



R^1
3,3,3-трифторпропил
2-метилпропил
(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил
циклопропилметил
[1-(трифторметил)циклопропил]метил
2,2-дифторэтил
[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил
[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат нертный носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также включает способ лечения головной боли у нуждающегося в таком лечении пациента-млекопитающего, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретном варианте настоящего изобретения головная боль представляет собой мигреневую головную боль.

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого носителя для изготовления лекарственного средства для лечения головной боли. В конкретном варианте настоящего изобретения головная боль представляет собой мигреневую головную боль.

Настоящее изобретение относится также к лекарственным средствам или фармацевтическим композициям для лечения заболеваний или нарушений, в которых участвуют CGRP, таких как мигрень, которые содержат соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы I для лечения заболеваний или нарушений, в которых участвует CGRP, таких как мигрень.

Настоящее изобретение далее относится к способу изготовления лекарственного средства или композиции для лечения заболеваний или нарушений, в которых участвуют CGRP, таких как мигрень, включающему объединение соединения формулы I с одним или более из фармацевтически приемлемых носителей.

Соединения настоящего изобретения могут содержать один или более асимметрических центров и поэтому могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и индивидуальных диастереоизомеров. Могут присутствовать дополнительные асимметрические центры в зависимости от природы различных заместителей у молекулы. Каждый такой асимметрический центр приведет независимо к двум оптическим изомерам, и следует понимать, что все из возможных оптических изомеров и диастереоизомеров в смесях и как чистые или частично очищенные соединения включены в объем настоящего изобретения. Если не указана конкретная стереохимия, в настоящем изобретении подразумевается, что все такие изомерные формы указанного соединения включены в объем настоящего изобретения.

Независимый синтез диастереоизомеров или их хроматографическое разделение можно осуществить известными специалистам в данной области способами, используя соответствующие модификации раскрытых в описании методов. Абсолютную стереохимию указанных соединений можно определитель, используя рентгеновскую кристаллографию кристаллических продуктов или кристаллических производных, которые дериватизируют при необходимости, используя реагент, содержащий асимметрический центр с известной асимметрической конфигурацией.

При желании рацемические смеси указанных соединений можно разделить таким образом, чтобы выделить индивидуальные энантиомеры. Указанное разделение можно осуществить, используя способы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как присоединение рацемической смеси соединений к энантиомерно чистому соединению для образования смеси диастереоизомеров, с последующим разделением на индивидуальные диастереоизомеры стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. В результате реакции присоединения часто образуют соли, используя энантиомерно чистые кислоту или основание. Диастереоизомерные производные затем можно превратить в чистые энантиомеры, отщепляя добавленный хиральный остаток. Рацемические смеси соединений можно также разделить непосредственно, используя хроматографические методики, используя хиральные стационарные фазы, причем указанные способы хорошо известны специалистам в данной области.

Альтернативно, любые энантиомеры соединения можно получить в результате стереоспецифического синтеза, используя оптически чистые исходные материалы или реагенты с известной конфигурацией способами, хорошо известными специалистам в данной области.

В соединениях формулы I, атомы могут иметь свой природный изотопный состав, или один или более из атомов может быть искусственно обогащен конкретным изотопом, с тем же самым атомным номером, но с атомной массой или массовым числом, отличающимися от атомной массы или массового числа, которые преимущественно наблюдаются в природе. Подразумевают, что настоящее изобретение включает все изотопные варианты соединений общей формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^{1}H) и дейтерий (^{2}H). Протий представляет собой преимущественный изотоп водорода, который существует в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, такие как повышение in vivo полужизни или уменьшение требуемых доз, или может предложить соединение, которое можно использовать в качестве стандарта для характеризации биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения общей формулы I можно получить без нежелательных экспериментов, используя обычные способы, хорошо известные специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, раскрытым на схемах и в примерах, используя соответствующие изотопно-обогащенные реагенты и/или промежуточные соединения.

Таутомеры соединений, определенных в формуле I, также включены в объем настоящего изобретения. Например, соединения, включающие карбонил-$CH_2C(O)$-группы (кетоформы), могут претерпевать таутомеризм с образованием гидроксил -CH-C(OH)-групп (енольные формы). Как кето, так и енольные формы включены в объем настоящего изобретения.

В том смысле, как здесь использован, термин "алкил" означает линейную или разветвленную структуру, не содержащую углерод-углеродных двойных или тройных связей. Так, C_{1-4} алкил определяет группу как содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода в линейной или разветвленной цепочке, такую как C_{1-4} алкил, такие как специально включены, но ими не ограничиваясь, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

Как совершенно очевидно специалистам в данной области, "F" означает фтор, "Cl" означает хлор и "Br" означает бром.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в описании в отношении тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые с точки зрения специалистов-медиков пригодны для использования в контакте с человеческими тканями и тканями животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем и осложнений, с соответствующим разумным соотношение польза/риск.

В том смысле, как здесь использован, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным, где исходное соединение модифицируют, получая его соли с кислотами или основаниями. Соли в твердой форме могут существовать в более чем одной кристаллической структуре, и могут также существовать в форме гидратов. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но ими не ограничиваются, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органических соединений кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония, образованные с исходными соединениями, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая,

сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая, и т.п. Соли, полученные с неорганическими основаниями, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (2 и 3-валентного), лития, магния, марганца (2 и 3-валентного), калия, натрия, цинка и т.п.

Если соединение настоящего изобретения является основным, его соли можно получить с фармацевтически приемлемыми нетоксичными кислотами, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромисто-водородную, хлористо-водородную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоту и т.п. В одном из аспектов настоящего изобретения используют соли лимонной, бромисто-водородной, хлористо-водородной, малеиновой, фосфорной, серной, фумаровой и винной кислот. Следует понимать, что в том смысле, как здесь использован, ссылка на соединения формулы I означает также, что включены фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстрацией настоящего изобретения является применение соединений, раскрытых в разделе примеры. Конкретные соединения настоящего изобретения включают соединения, которые можно выбрать из группы, состоящей из раскрытых в следующих примерах соединений и их фармацевтически приемлемых солей и их индивидуальных диастереоизомеров.

Целевые соединения можно использовать в способе антагонизма рецепторов CGRP у пациентов, таких как млекопитающие, нуждающиеся в таком антагонизме, включающем введение эффективного количества соединения настоящего изобретения. Настоящее изобретение относится к применению раскрытых в описании соединений в качестве антагонистов рецепторов CGRP. Кроме приматов, особенно людей, различных других млекопитающих также можно лечить в соответствии со способом настоящего изобретения.

Другой вариант настоящего изобретения относится к способу лечения, контроля, облегчения или уменьшения риска заболеваний или нарушений у пациента, в которых участвуют рецепторы CGRP, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет собой антагонист рецепторов CGRP.

Настоящее изобретение далее относится к способу изготовления лекарственного средства для антагонистической активности в отношении рецепторов CGRP у людей и животных, включающему объединение соединения настоящего изобретения с фармацевтическим носителем или разбавителем.

Субъектом, для лечения которого используют способы настоящего изобретения, обычно является млекопитающее, люди, мужчины или женщины, для которых желателен антагонизм активности рецепторов CGRP. Термин "терапевтически эффективное количество" означает такое количество целевого соединения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию тканей, систем у животных или людей, которая необходима исследователю, ветеринару, врачу или другим клиницистам. В том смысле, как здесь использован, термин "лечение" относится как к лечению, так и к предотвращению или профилактическому лечению указанных состояний, особенно у пациентов, которые предрасположены к таким заболеваниям или нарушениям.

Термин "композиция", в том смысле, как здесь использован, включает продукт, содержащий специфицированные компоненты в специфицированных количествах, также как любые продукты, которые непосредственно или косвенно улучшают результат комбинации специфических ингредиентов в специфических количествах. Такой термин в отношении фармацевтических композиций обозначает продукт, который включает вышеуказанный активный ингредиент(ингредиенты) и инертный ингредиент(ингредиенты), который составляет носитель, также как любой продукт, который улучшает прямо или косвенно за счет комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или за счет диссоциации одного или более из ингредиентов, или за счет других типов реакций или взаимодействий одного или более из ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают любые композиции, полученные путем смешивания соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя. Под выражением "фармацевтически приемлемый" подразумевают носитель, разбавитель или эксципиент, которые должны быть совместимы с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не должны оказывать вредного воздействия на их реципиента.

Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений рассматриваемого изобретения. Обычно такие пролекарства являются производными соединений настоящего изобретения, которые легко превратимы in vivo в нужные соединения. Так, в способах лечения настоящего изобретения, термин "введение" соединения включает лечение различных описанных состояний соединениями, специфически раскрытыми или соединениями, которые могут не быть специфически раскрыты, но которые превращаются в специфицированные соединения in vivo после введения пациенту. Обычные процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных раскрыты, например, в "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Метаболиты указанных соединений включают активные образцы, полученные после введения соединений настоящего изобретения в биологические среды.

Способность соединений настоящего изобретения действовать в качестве антагонистов рецепторов CGRP делает их полезными фармакологическими агентами для лечения нарушений, которые включают CGRP у людей и животных, но особенно у людей.

Соединения настоящего изобретения находят применение при лечении, профилактике, облегчении, контроле или для уменьшения риска одного или более из следующих состояний или заболеваний: головной боли; мигрени; кластерной головной боли; хронической головной боли напряжения; боли; хронической боли; нейрогенных воспалений и боли при воспалениях; нейропатической боли; глазной боли; зубной боли; диабета; инсулино-независимого сахарного диабета; сосудистых нарушений; воспалений; артрита; бронхиальной гиперреактивности, астмы; шока; сепсиса; синдрома отказа от наркотиков; морфинизма; приливов крови у мужчин и у женщин; аллергических дерматитов; псориаза; энцефалита; при травмах головного мозга; при эпилепсии; нейродегенеративных заболеваний; болезней кожи; нейрогенного покраснения кожи, rosaceousness кожи и эритемы; тучности; воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, цистита; и других состояний, которые можно лечить или предотвратить за счет антагонизма рецепторов CGRP. Особую важность представляет острое или профилактическое лечение головной боли, включая мигрень и кластерную головную боль.

Целевые соединения настоящего изобретения далее можно применять в способе профилактики, лечения, контроля, облегчения или уменьшения риска указанных выше заболеваний, нарушений и состояний.

Целевые соединения, кроме того, можно применять в способе профилактики, лечения, контроля, облегчения или уменьшения риска возникновения вышеуказанных заболеваний, нарушений и состояний в комбинации с другими агентами.

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или более из других лекарственных средств для лечения, профилактики, контроля, облегчения или уменьшения риска возникновения вышеуказанных заболеваний или состояний, для которых можно использовать соединения формулы I или другие лекарственные средства, где комбинация лекарственных средств оказывается более безопасной или более эффективной, чем использование одного только лекарственного средства. Такое другое лекарственное средство(средства) можно вводить способом и в количестве, которые обычно для них используют, одновременно или последовательно с соединением формулы I. Если соединение формулы I используют одновременно с одним или более из других лекарственных средств, предпочтительна фармацевтическая композиция в единичной дозированной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение формулы I. Однако, комбинированная терапия может также включать способы лечения, в которых соединение формулы I и одно или более из лекарственных средств вводят в соответствии с различными перекрывающимися схемами. Следует также учитывать, что если их используют в комбинации с одним или более из других активных ингредиентов, соединения настоящего изобретения и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем если каждое используют отдельно. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают такие, которые содержат один или более из других активных ингредиентов в дополнение к соединению формулы I.

Например, соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с противомигреневым агентом, таким как эрготамин и дигидроэрготамин, или с другими агонистами серотонина, особенно агонистами 5-$HT_{1B/1D}$, например, суматриптаном, наратриптаном, золмитриптаном, элетриптаном, алмотриптаном, фроватриптаном, донитриптаном и ризатриптаном, с агонистами 5-HT_{1D}, такими как PNU-142633, и агонистами 5-HT_{1F}, такими как LY334370; с ингибиторами циклооксигеназы, такими как селективный ингибитор циклооксигеназы-2, например рофекоксиб, эторикоксиб, целекоксиб, валдекоксиб или парекоксиб; с нестероидными противовоспалительными агентами или цитокин-подавляющими противовоспалительными агентами, например, с соединениями, такими как ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен, напроксен, индометацин, сулиндак, мелоксикам, приоксикам, теноксикам, лорноксикам, кеторолак, этодолак, мефенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, флуфенаминовая кислота, толфенаминовая кислота, диклофенак, оксапрозин, апазон, нимесулид, намбуметон, тенидап, этанэрцепт, толметин, фенилбутазон, оксифенбутазон, дифлунисал, салсалат, олсалазин или сульфасалазин и т.п.; или глюкокортикоиды. Аналогично, соединения настоящего изобретения можно вводить с анальгетиками, такими как аспирин, ацетаминофен, фенацетин, фентанил, суфентанил, метадон, ацетилметадол, бупренорфин или морфин.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с ингибиторами интерлейкина, такими как ингибитор интерлейкина-1; антагонистами рецептора NK-1, например апрепитантом; антагонистами NMDA; антагонистами NR2B; антагонистами рецептора брадикинина-1; агонистами рецептора аденозин A1; с блокаторами натриевых канальцев, например, ламотригином; с агнистами опиатов, такими как ацетат левометадила или ацетат метадила; с ингибиторами липоксигеназы, такими как ингибитор 5-липоксигеназа; с антагонистами альфа-рецепторов, например, индорамином; с агонистами альфа-рецепторов; с антагонистами рецепторов ваниллоида; с ингибиторами ренина; с ингибиторами гранзима B; с антагонистами вещества P; с антагонистами эндотелина; с предшественниками норэпинефрина; с агентами против страха (беспокойства), такими как диазепам, алпразолам, хлордиазепоксид и хлоразепат; с антагонистами рецептора серотонина $5HT_2$; с

сид и хлоразепат; с антагонистами рецептора серотонина $5HT_2$; с антагонистами опоидов, такими как кодеин, гидрокодеин, трамадол, декстропропоксифен и фебтанил; с агонистами, антагонистами или потенциаторами mGluR5; с модуляторами рецептора GABA A, например, кальцийакампросатом; с никотиновыми антагонистами или агонистами, включая никотин; с мускариновыми агонистами или антагонистами; с селективными ингибиторами повторного захвата серотонина, например, флуоксетином, пароксетином, сертралином, дулоксетином, эсциталопрамом, или циталопрамом; с антидепрессантами, например, амитрифилином, нортрифилином, кломипрамином, имипрамином, венлафаксином, доксепином, протриптилином, десипрамином, тримипрамином или имипрамином; с антагонистами лейкотриена, например монтелукастом или зафирлукастом; с ингибиторами оксида азота или с ингибиторами синтеза оксида азота.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с ингибиторами щелевого контакта; с ингибиторами нейроновых кальциевых каналов, такими как цивамид; с антагонистами AMPA/KA, такими как LY293558; с агонистами сигма-рецепторов; и с витамином B2.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с алкалоидами спорыньи, отличными от эрготамина и дигидроэрготамина, например, с эргоновином, метилэргоновином, метерголином, мезилатами эрголоида, дигидроэргокорнином, дигидроэргокристином, дигидроэргокриптином, дигидро-α-эргокриптином, дигидро-β-эргокриптином, эрготоксином, эргокорнином, эргокристином, эргокриптином, α-эргокриптином, β-эргокриптином, эргосином, эргостаном, бромкриптином или метисергидом.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с бета-адренергическими антагонистами, такими как тимолол, пропанолол, атенолол, метопролол или надолол, и т.п.; с ингибиторами MAO, например, фенэлзином; с блокаторами кальциевых канальцев, например, флунаризином, дилтиаземом, амлодипином, фелодипином, низолипином, израдипином, нимодипином, ломеризином, верапамилом, нифедипином или прохлорперазином; с нейролептиками, такими как оланзапин, дроперидол, прохлорперазин, хлорпромазин и кветиапин; с антикоагулянтами, такими как топирамат, зонизамид, тонаберсат, караберсат, леветирацетам, ламотригин, тиагабин, габапентин, прегабалин или дивалпроэкснатрий; с антигипертензивнами препаратами, такими как антагонисты ангиотензина II, например, лозартан, ирбесартин, валсартан, эпросартан, телмисартан, олмесартан, медоксомил, кандесартан и кандесартанцилексетил, с антагонистами ангиотензина I, с ингибиторами фермента превращения ангиотензина, такими как лизиноприл, эналаприл, каптоприл, беназеприл, квинаприл, периндоприл, рамиприл и трандолаприл; или с токсином ботулина типа A или B.

Соединения настоящего изобретения можно использовать вместе с потенцирующими средствами, такими как кофеин, с H2-антагонистами, симетиконом, гидроксидами алюминия или магния; с противоотечными агентами, такими как оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или леводезоксиэфедрин; с противокашлевыми средствами, такими как карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; с диуретиками; с прокинетическими агентами, такими как метоклопромид или домперидон; седативными или неседативными антигистаминами, такими как акривастин, азатадин, бромдифенгидрамин, бромфенирамин, карбиноксамин, хлорфенирамин, клемастин, дексбромфенирамин, дексхлорфенирамин, дифенгидрамин, доксиламин, лоратадин, фениндамин, фенирамин, фенилтолоксамин, прометазин, пириламин, терфенадин, трипролидин, фенилэприн, фенилпропаноламин или псевдоэфедрин. Соединения настоящего изобретения также можно использовать вместе с соединениями, предотвращающими рвоту.

В вариантах настоящего изобретения соединения настоящего изобретения используют вместе с противо-мигреневыми агентами, такими как: эрготамин или дигидроэрготамин; с агонистами $5\text{-}HT_1$, особенно агонистами $5\text{-}HT_{1B/1D}$, в частности, суматриптаном, наратриптаном, золмитриптаном, элетриптаном, алмотриптаном, фроватриптаном, донитриптаном, авитриптаном и ризатриптаном, и другими агонистами серотонина; и с ингибиторами циклооксигеназы, такими как селективный ингибитор циклооксигеназы-2, в частности рофекоксиб, эторикоксиб, целекоксиб, валдекоксиб или паракоксиб.

Вышеуказанные комбинации включают комбинации соединений настоящего изобретения не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями. Аналогично, соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используют для профилактики, лечения, контроля, ослабления или уменьшения риска заболеваний или состояний, для лечения которых пригодны соединения настоящего изобретения. Такие другие лекарственные средства можно вводить способами и в количествах, которые обычно используют для таких целей, одновременно или последовательно с соединением настоящего изобретения. Если соединение настоящего изобретения используют одновременно с одним или более из других лекарственных средств, предпочтительны фармацевтические композиции, содержащие такие другие лекарственные средства в дополнении к соединению настоящего изобретения. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают такие, которые также содержат один или более из других активных ингредиентов в дополнении к соединению настоящего изобретения.

Массовое отношение соединения настоящего изобретения к другому активному ингредиен-

ту(ингредиентам) может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого из ингредиентов. Обычно используют эффективную дозу каждого из ингредиентов. Так, например, если соединение настоящего изобретения объединяют с другим агентом, массовое отношение соединения настоящего изобретения к другому агенту обычно бывает в интервале от около 1000:1 до около 1:1000, или от около 200:1 до около 1:200. Комбинации соединений настоящего изобретения и других активных ингредиентов обычно также попадают в вышеуказанный интервал соотношений, но в каждом случае должна быть использована эффективная доза каждого из активных ингредиентов.

В таких комбинациях соединение настоящего изобретения и другие активные агенты можно вводить раздельно или вместе. Кроме того, введение одного элемента можно осуществить до, одновременно или после введения другого агента(агентов) и используя одинаковые или различные способы введения.

Соединения настоящего изобретения можно вводить перорально, парэнтерально (например, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно, ICV, используя интрацистернальные инъекции или вливания, подкожные инъекции или импланты), используя спреи для ингаляций, назальный, вагинальный, ректальный, под язык, буккальный или местный способы введения, и они могут быть приготовлены отдельно или вместе в подходящих единичных дозированных композициях, содержащих обычные, нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и средства доставки, подходящие для каждого способа введения. Кроме лечения теплокровных животных соединения настоящего изобретения эффективны при использовании для людей.

Фармацевтические композиции для введения соединений настоящего изобретения удобно представлять в единичной дозированной форме и получить их можно любым из способов, хорошо известных специалистам в данной области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или более из вспомогательных ингредиентов. Обычно указанные фармацевтические композиции приготавливают, используя равномерное и тщательное смешивание активного ингредиента с жидким носителем или с тонко измельченным твердым носителем, или с обоими, и затем, при необходимости, формируя продукт в необходимую композицию. В фармацевтическую композицию активное соединение включают в количестве, достаточном для достижения необходимого эффекта в отношении процесса или степени заболеваний. В том смысле, как здесь использован, термин "композиция" включает продукт, содержащий специфические ингредиенты в специфических количествах, а также любой продукт, который улучшает прямо или косвенно комбинацию специфицированных ингредиентов в специфических количествах.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в форме таблеток для перорального введения, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, растворов, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального введения, можно получить способами, известными специалистам в области изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более из агентов, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих агентов, вкусовых агентов, красящих агентов и консервантов для получения фармацевтически элегантных и вкусных препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Указанные эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; способствующими гранулированию агентами или дезинтегрантами, например, кукурузным крахмалом или альгиновой кислотой; связующими агентами, например крахмалом, желатином или смолой акации; и лубрикантами, например, стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Такие таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты с использованием известных способов для задержки разрушения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить замедленное действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать замедляющий материал, такой как глицеринмоностеарат или глицериндистеарат. Можно также использовать методики нанесения покрытий, раскрытые в патентах США 4256108; 4166452; и 4265874 для получения осмотических таблеток для контролируемого высвобождения. Таблетки для перорального введения можно также приготовить для немедленного высвобождения, такие как быстро расплавляющиеся таблетки или вафли, быстро растворяющиеся таблетки или быстро растворяющиеся пленки.

Композиции для перорального введения могут быть также в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с эксципиентами, пригодными для изготовления водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие агенты, например натрийкарбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, смолу трагаканта и смолу акации; диспергирующие или смачивающие агенты могут быть природными фосфатидами, например лецитином, или продуктами конденсации алкиленок-

сида и жирных кислот, например, полиоксиэтиленстеаратом, или продуктами конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанолом, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитан моноолеатом. Водные суспензии могут также содержать один или более из консервантов, например этил или н-пропил, п-гидроксибензоат, один или более из красящих агентов, один или более из вкусовых агентов и один или более из подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно приготовить, суспендируя активный ингредиент в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подслащивающие агенты, такие как те, что перечислены выше, и вкусовые агенты, для получения вкусных препаратов для перорального введения. Указанные композиции могут быть законсервированы за счет добавления антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водных суспензий путем добавления воды, предоставляют активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом и одним или более из консервантов. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов представлены вышеперечисленными. Дополнительные эксципиенты, например, подслащивающие агенты, вкусовые агенты и красящие агенты также могут присутствовать.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также быть в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например оливковым или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например жидким парафином или их смесями. Подходящие эмульгирующие агенты могут быть природными смолами, например, смолой акации или смолой трагаканта, природными фосфатидами, например, соевым лецитином, и сложными эфирами или частичными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов, например, сорбитанмоноолеатом, и продуктами конденсации указанных частичных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеатом. Указанные эмульсии могут также содержать продслащивающие и вкусовые агенты.

Сиропы и эликсиры можно приготовить, используя подслащивающие агенты, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие композиции могут также содержать умягчители, консерванты и вкусовые и красящие агенты.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных водных или масляных суспензий для инъекций. Такие суспензии можно приготовить известными специалистам в данной области способами, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты, которые были упомянуты выше. Стерильные препараты для инъекций могут также быть стерильными растворами или суспензиями для инъекций в нетоксичных парэнтерально приемлемых разбавителях или растворителях, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для указанных целей можно использовать любые обычные масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении препаратов для инъекций.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарственных средств. Такие композиции можно получить, смешивая лекарственное средство с подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, который является твердым при обычной температуре, но становится жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в ректуме с выделением лекарственного средства. Такими материалами являются масло како и полиэтиленгликоли.

Для местного применения используют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т.п., содержащие соединения настоящего изобретения. Аналогично, можно также использовать трансдермальные пластыри для местного введения.

Фармацевтические композиции и способ настоящего изобретения могут также включать другие терапевтически активные соединения, как здесь указано, которые обычно используют при лечении вышеуказанных патологических состояний.

При лечении, профилактике, контроле, ослаблении или уменьшении риска возникновения состояний, которые требуют противодействия активности рецептора CGRP, подходящие уровни доз обычно составляют от около 0,01 до 500 мг на кг массы тела пациента в день, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. Подходящий уровень доз может составлять от около 0,01 до 250 мг/кг в день, от около 0,05 до 100 мг/кг в день, или от около 0,1 до 50 мг/кг в день. Внутри указанного интервала доза может составлять от 0,05 до 0,5, от 0,5 до 5 или от 5 до 50 мг/кг в день. Для перорального введения можно приготовить композиции в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента для симптоматического подбора дозы для подле-

жащего лечению пациента. Соединения можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, или можно вводить один или два раза в день.

При лечении, профилактике, контроле, облегчении или уменьшении риска возникновения головной боли, мигрени, кластерной головной боли, или при других заболеваниях, при которых предписаны соединения настоящего изобретения, обычно удовлетворительных результатов достигают при введении дневных доз от около 0,1 мг до около 100 мг на кг массы тела животного, введенной в виде одной дневной дозы или в виде разделенных доз от двух до шести раз в день, или в форме с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих полная дневная доза составляет от около 1,0 мг до около 1000 мг, или от около 1 мг до около 50 мг. В случае взрослого человека массой 70 кг полная дневная доза обычно составляет от около 7 мг до около 350 мг. Такую схему приема доз можно модифицировать для достижения оптимальной терапевтической реакции.

Следует учитывать, однако, что конкретный уровень доз и частота введения могут меняться для каждого отдельного пациента и будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия выбранного соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, питания, способа и времени введения, скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния получающего лечение пациента.

Полезность соединений настоящего изобретения в качестве антагонистов активности рецепторов CGRP можно продемонстрировать способами, известными специалистам в данной области. Ингибирование связывания ^{125}I-CGRP с рецепторами и функциональный антагонизм рецепторов CGRP определяют следующим образом:

Анализ связывания природных рецепторов

Связывание ^{125}I-CGRP с рецепторами в мембранах клеток SK-N-MC осуществляют практически по способу (Edvinsson et al. (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44). Короче, мембраны (25 мкг) инкубируют в 1 мл связывающего буфера [10 мМ HEPES, pH 7,4, 5 мМ $MgCl_2$ и 0,2% альбумина бычьей сыворотки (BSA)], содержащего 10 пМ ^{125}I-CGRP и антагонист. После инкубирования при комнатной температуре в течение 3 ч, анализ заканчивают, используя фильтрацию через GFB стекловолоконные фильтровальные пластины (PerkinElmer), которые были блокированы 0,5% полиэтиленимином в течение 3 ч. Фильтры трижды промывают охлажденным льдом аналитическим буфером (10 мМ HEPES, pH 7,4 и 5 мМ $MgCl_2$), затем пластины сушат воздухом. Добавляют сцинтилляционную жидкость (50 мкл) и радиоактивность определяют, используя прибор Topcount (Packard Instrument). Анализ результатов осуществляют, используя Prism, и K_1 определяют, используя уравнение Ченга-Пруссова (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108).

Рекомбинантный рецептор

Человеческий CL рецептор (Genbank регистрационный номер L76380) субклонируют в экспрессионный вектор pIREShyg2 (BD Biosciences Clontech) как 5'NheI и 3'PmeI фрагменты. Человеческий RAMP1 (Genbank регистрациогннеый номер AJ001014) субклонируют в экспрессионный вектор pIRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) как 5'NheI и 3'NotI фрагменты. HEK 293 клетки (человеческие эмбриональные клетки почек; ATCC #CRL-1573) культивируют в DMEM с 4,5 г/л глюкозы, 1 мМ пирувата натрия и 2 мМ глутамина, дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой (FBS), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, и выдерживают при 37°C и 95% влажности. Клетки субкультивируют, обрабатывая 0,25% трипсином с 0,1% EDTA в HBSS. Создание стабильной клеточной линии осуществляют в результате совместного трансфектирования 10 мкг ДНК с 30 мкг липофектамина 2000 (Invitrogen) в 75 см^2 флягах. CL рецептор и экспрессионные конструкции RAMP1 совместно трансфектируют в равных количествах. Через двадцать четыре часа после трансфектирования клетки разбавляют, и добавляют селективную среду (среда для выращивания+300 мкг/мл гигромицина и 1 мкг/мл пуромицина) на следующий день. Клональную клеточную линию создают путем помещения одной клетки, используя клеточный сортер с активацией флуоресценции FACS Vantage SE (Becton Dickinson). Среду для выращивания доводят до 150 мкг/мл гигромицина и 0,5 мкг/мл пуромицина для размножения клеток.

Анализ связывания рекомбинантных рецепторов

Клетки, экспрессирующие рекомбинантный человеческий CL рецептор/RAMPl промывают PBS и собирают в буфер для сбора, содержащий 50 мМ HEPES, 1 мМ EDTA и ингибиторы протеаз Complete™ (Roche). Клеточную суспензию разрушают, используя лабораторный гомогенизатор, и центрифугируют при 48000 g для выделения мембран. Осадок снова суспендируют в буфере для сбора плюс 250 мМ сахарозы и хранят при температуре -70°C. Для анализа связывания 20 мкг мембран инкубируют в 1 мл связывающего буфера (10 мМ HEPES, pH 7,4, 5 мМ $MgCl_2$ и 0,2% BSA) в течение 3 ч при комнатной температуре, содержащего 10 пМ ^{125}I-hCGRP (GE Healthcare) и антагонист. Анализ заканчивают, фильтруя через 96-луночные GFB стекловолоконные фильтровальные планшеты (PerkinElmer), которые были блокированы 0,05% полиэтиленимином. Фильтры трижды промывают охлажденным льдом аналитическим буфером (10 мМ HEPES, pH 7,4 и 5 мМ $MgCl_2$). Добавляют сцинтилляционную жидкость, и планшеты обрабатывают с помощью Topcount (Packard). Определяют неспецифическое связывание и результаты анализа получают, используя кажущуюся константу диссоциации (K_1), определенную с помощью нели-

нейного подбора методом наименьших квадратов, подставляя результаты для связанных CPM в представленное ниже уравнение:

$$Y_{набл} = \frac{(Y_{макс} - Y_{мин})(\%I_{макс} - \%I_{мин}/100) + Y_{мин} + (Y_{макс} - Y_{мин})(100 - \%I_{макс}/100)}{1 + ([\text{лекарство}]/K_i(1 + [\text{радиомеч.}]/K_d)^{nH}}$$

где Y представляет собой наблюдаемые связанные CPM, Y_{max} представляет собой полное количество связей, $Y_{мин}$ представляет собой количество неспецифических связей, ($Y_{макс}$-$Y_{мин}$) представляет собой количество специфических связей, % $I_{макс}$ представляет собой максимальный процент ингибирования, % $I_{мин}$ представляет собой минимальный процент ингибирования, радиомеч. представляет собой зонд, и K_d представляет собой кажущуюся константу диссоциации для радиолиганда для рецептора по данным экспериментов с горячим насыщением.

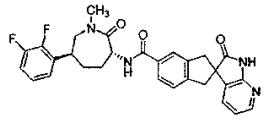
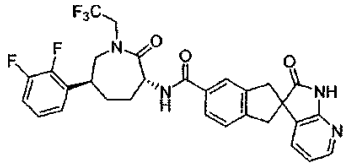
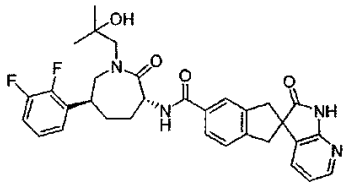
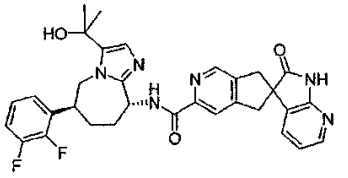
Функциональный анализ рекомбинантного рецептора

Клетки снова суспендируют в DMEM/F12 (Hyclone) дополненной 1 г/л BSA и 300 мкМ изобутилметилксантина. Затем клетки высевают в 384-луночный планшет (Proxiplate Plus 384; 509052761; Perkim-Elmer) при плотности 2000 клеток/лунку и инкубируют с антагонистом в течение 30 мин при 37°C. Затем к клеткам добавляют человеческие α-CGRP при конечной концентрации 1,2 нМ и инкубируют еще в течение 20 мин при 37°C. После стимулирования агонистом клетки обрабатывают для определения cAMP, используя двухстадийную процедуру в соответствии с рекомендуемым протоколом изготовителя (набор HTRF cAMP динамический анализ 2; 62AM4PEC; Cisbio). Необработанные результаты преобразуют в концентрации cAMP, используя стандартную кривую, затем строят зависимые от дозы кривые и определяют значения точки перегиба (IP).

Примеры величин K_1 в анализе связывания рекомбинантных рецепторов соединений настоящего изобретения приведены в представленной ниже таблице:

Пример	K_i (нМ)
1	0.067
3	0.067
4	0.015
5	0.017
6	0.21
11	0.25
17	0.055
26	0.093
30	0.14
31	0.17
33	0.011
34	0.066

Результаты связывания CGRP аналогов, раскрытых в патенте США № 7390798 и патентной публикации США № 2010/0179166, представлены в следующей таблице:

Соединение	K_i (нМ)
Пример 8 из патента США 7,390,798 	7,4
Пример 9 из патента США 7,390,798 	1,9
Пример 10 из патента США 7,390,798 	1,7
Пример 8 из патента США 2010/0179166 	4,3

Соединение примера 32 из патента США 7390798 обладает субнаномолярной эффективностью, но структурно отличается от соединений, рассматриваемых в описании изобретения.

В тексте описания использованы следующие сокращения:

Me: метил

Et: этил

t-Bu: трет-бутил

Bu: бутил

i-Pr: изопропил

Ar: арил

Ph: фенил

Bn: бензил

Py: пиридил

Ac: ацетилат

OAc: ацетат

DCE: 1,2-дихлорэтан

TFA: трифторуксусная кислота

TEA: триэтиламин

Boc: трет-бутоксикарбонил

BOP: (Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат

DIEA: N,N-диизопропилэтиламин

HOBT: 1-гидроксибензотриазол

EDC: гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

PyCIU: хлордипирролидинкарбений

n-BuLi: н-бутиллитий

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат

EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота

ДМФ: N,N-диметилформамид

HMDS: гексаметилдисилазан

ТГФ: тетрагидрофуран

DMSO: диметилсульфоксид

SEM: 2-триметилсилилэтоксиметил

SEMCl: 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид

PBPB: пербромид пиридинийбромида

DMEM: модифицированная среда Игла по Дюльбеко (с высоким содержанием глюкозы)

FBS: фетальная телячья сыворотка

BSA: альбумин бычьей сыворотки

PBS: солевой раствор, буферированный фосфатом

HEPES: N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота)

min: минуты

h: часы

aq: водный

ВЭЖХ: Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

LCMC: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография

NMP: 1-метил-2-пирролидинон

DMA: N,N-диметилацетамид

NBS: N-бромсукцинимид

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

dba: дибензилиденацетон

Ms: метансульфонил

p-Ts: 4-толуолсульфонил

trisyl: 2,4,6-триизопропилбензолсульфонил

DMAP: 4-(диметиламино)пиридин

Способы получения соединений настоящего изобретения проиллюстрированы на следующих схемах и в примерах. Исходные материалы получают в соответствии с процедурами, известными специалистам в данной области или проиллюстрированными в описании способами.

Соединения настоящего изобретения можно легко получить в соответствии со следующими схемами и конкретными примерами или их модификациями, используя легко доступные исходные материалы, реагенты и обычные способы синтеза. В указанных реакциях можно также использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области, но не указаны более подробно. Общие способы получения соединений, заявленных в настоящем изобретении, могут легко понять и принять специалисты в данной области с учетом следующих схем.

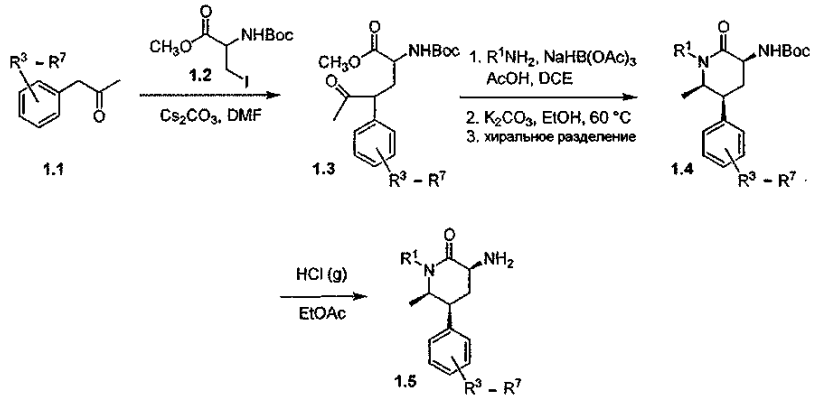
Хотя настоящее изобретение было раскрыто и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые их конкретные варианты, специалисты в данной области поймут, что различные адаптации, изменения, модификации, замещения, исключения или добавления процедур и протоколов можно осуществить, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения. Например, можно использовать эффективные дозы вышеуказанных соединений настоящего изобретения, которые отличаются от конкретных, представленных далее значений, как следствие различий в восприимчивости подлежащего лечению млекопитающего для любого из симптомов. Аналогично, конкретно наблюдаемые фармакологические реакции могут варьироваться в соответствии с и в зависимости от конкретно выбранных активных соединений, или от того, присутствуют ли фармацевтические носители, также как от типа лекарственного средства и применяемого способа введения, и такие ожидаемые варианты или различия в результатах рассматриваются в соответствии с целями и практическим использованием настоящего изобретения. Поэтому подразумевается, что настоящее изобретение определяется объемом представленной далее формулы изобретения, и что указанная формула интерпретируется настолько широко, насколько это разумно.

Схемы реакций

Соединения настоящего изобретения можно легко получить в соответствии со следующими схемами и конкретными примерами или их модификациями, используя легко доступные исходные материалы, реагенты и обычные способы синтеза. В указанных реакциях, возможно также использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам в данной области, но не раскрыты более подробно. Общие способы получения соединений, заявленных в настоящем изобретении, могут легко понять и применить специалисты в данной области, изучив следующие схемы.

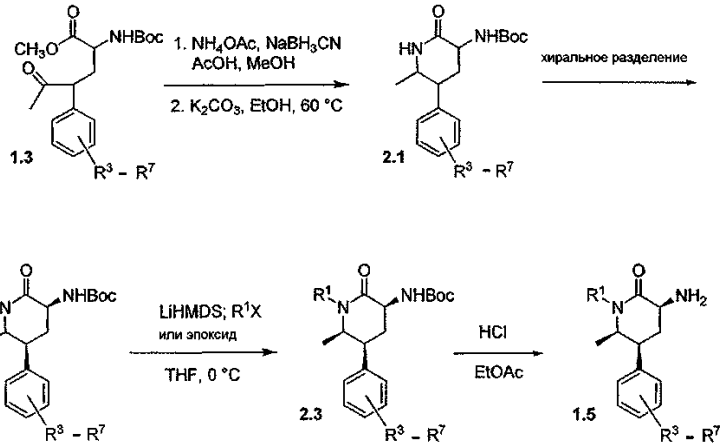
Схема 1 иллюстрирует способ получения производных 3-аминопиперидинона типа 1.5, которые можно использовать для получения соединений настоящего изобретения. Арилацетон 1.1 можно алкилировать, используя производное иодоаланина 1.2 в основных условиях, до получения кетоэфира 1.3. В результате восстановительного аминирования с последующей циклизацией и эпимеризацией получают преимущественно цис-замещенный лактам 1.4 в виде рацемической смеси. Хиральное разделение с использованием, например, нормально-фазовой жидкостной хроматографии, и удаления Boc-защитной группы с помощью HCl в EtOAc приводит к получению 3-аминопиперидинона 1.5 в виде гидрохлоридной соли.

Схема 1



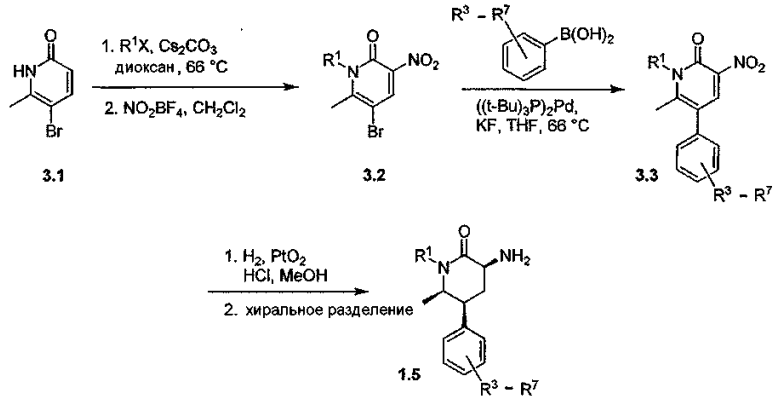
Альтернативная последовательность получения производных 3-аминопиперидинона типа 1.5 представлена на схеме 2. В результате восстановительного аминирования кетоэфира 1.3 аммиаком с последующей эпимеризацией получают 2.1 в виде, главным образом, цис-замещенной рацемической смеси. Хиральное разделение энантиомеров приводит к получению 2.2. N-алкилирование с использованием, например, LiHMDS в качестве основания, и алкилгалогенида или эпоксида дает 2.3. Удаление Boc-защитной группы с помощью HCl затем дает 1.5 в качестве гидрохлоридной соли.

Схема 2



Третий способ получения производных 3-аминопиперидинона типа 1.5 представлен на схеме 3. N-алкилирование 5-бром-6-метилпиридин-2(1H)-она (3.1), с использованием карбоната цезия в качестве основания, и алкилгалогенида с последующим нитрованием приводит к получению 3.2. Затем катализируемое палладием перекрестное сочетание с арилбороновой кислотой дает 3.3. Гидрирование с использованием оксида платины в кислотных условиях и хиральное разделение большей части смеси цис-замещенного рацемического продукта приводит к получению 1.5 в виде одного энантиомера.

Схема 3



Способ получения производных 3-аминопиперидинона типа 4.4 представлен на схеме 4. Арилацетонитрил 4.1 можно алкилировать, используя производное иодоаланина 1.2 в основных условиях до получения цианоэфира 4.2. Восстановительная циклизация с использованием водорода и гидроксида палладия-на-угле или никеля Рэнея, эпимеризации и хирального разделения дает цис-лактам 4.3 в виде одного энантиомера. N-алкилирование и удаление Boc-защитной группы приводит затем к получению 4.4 в виде гидрохлоридной соли.

Схема 4

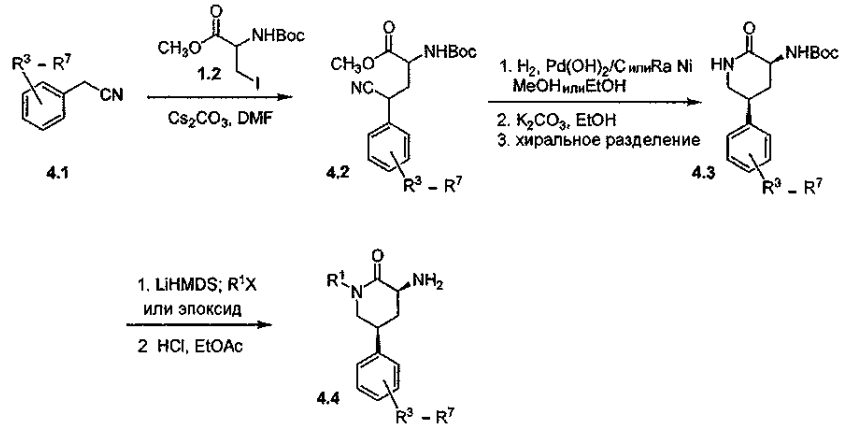
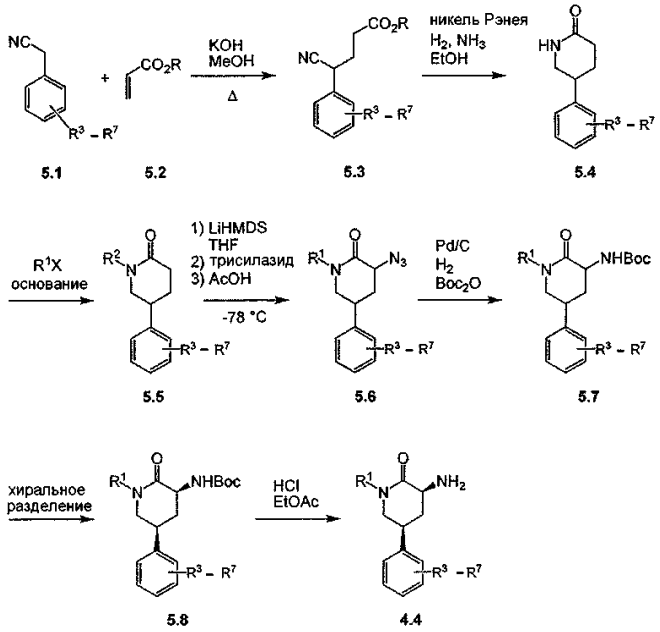


Схема 5 иллюстрирует альтернативный способ получения производных 3-аминопиперидинона типа 4.4. Арилацетонитрил 5.1 можно конденсировать с акрилатом 5.2 при повышенной температуре, получая 4-цианобутаноатный эфир 5.3. Гидрирование нитрила 5.3 с использованием никеля Рэнея в качестве катализатора и этанольного раствора аммиака дает соответствующее производное амина, которое обычно циклизуют in situ, получая пиперидинон 5.4. N-алкилирование лактама 5.4 можно осуществить различными способами, известными специалистам в области органического синтеза, причем на выбор конкретных условий влияет природа алкилирующего агента, R^1X.

Электрофильное азидирование полученного замещенного лактама 5.5 можно осуществить, используя методику, аналогичную той, которая раскрыта Эвансом с сотрудниками (Evans et al. (1990) J. Am. Chem. Soc. 112, 4011-4030) для получения азида 5.6 в виде смеси диастереоизомеров, которые можно разделить хроматографическими методами. Искомый цис-диастереоизомер азида 5.6 можно восстановить, используя каталитическое гидрирование в присутствии ди-трет-бутилдикарбоната, получая соответствующий Boc-защищенный амин 5.7 и разделяя энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ или SFC, получая (3S,5S)-изомер 5.8. И наконец, стандартное удаление защитных групп приводит к получению искомого промежуточного 3-аминопиперидинона 4.4 в виде гидрохлоридной соли.

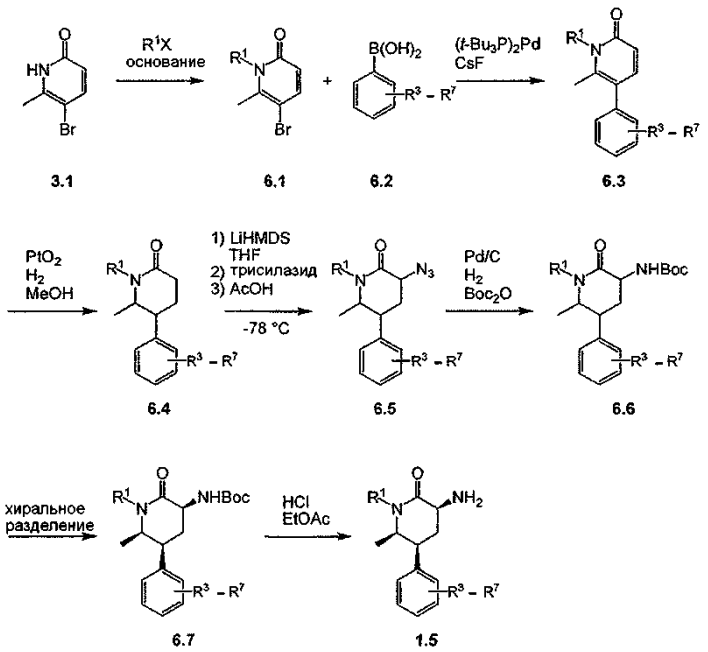
Схема 5



Другой подход к получению представляющих интерес производных 3-аминопиперидинона, которые, в частности, используют для получения 3-амино-6-метил-5-арилпиперидин-2-онов, таких как 1.5, представлен на схеме 6. Указанный пиридин-2(1H)-он 3.1 можно превратить в N-замещенный пиридинон 6.1 путем обработки подходящим электрофилом (R^1X) в щелочных условиях. Пиридинон 6.1 можно затем подвергнуть реакции сочетания Сузуки с бороновой кислотой 6.2, и полученный 5-арилпиридинон 6.3 можно гидрировать, используя, например, оксид платины (IV) в качестве катализатора, получая соответствующий 5-арилпиперидинон 6.4, который обычно получается как преимущественно цис-изомер. Дальнейшую обработку пиперидинона 6.4 можно осуществить, используя методы, аналогичные методам, представленным на схеме 5. Конкретно, электрофильное азидирование с последующим (в одном реакторе) восстановлением и Boc-защитой приводит к получению карбамата 6.6, и искомый энантиомер можно

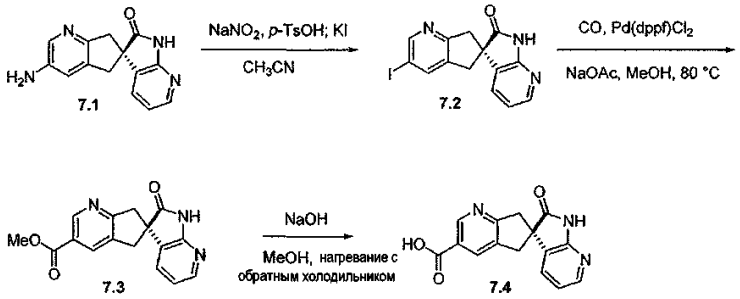
получить, используя хиральную хроматографию. В некоторых случаях, искомый диастереоизомер азида 6.5 можно выделить в виде рацемической смеси (3S,5S,6R)- и (3R,5R,6S)-изомеров с последующей хроматографической обработкой на силикагеле сырого продукта, и полученную смесь можно обработать, как представлено на схеме 6. В других случаях может оказаться выгодным перенести смесь диастереоизомеров азида 6.5 вперед к соответствующему карбамату 6.6. Смесь диастереоизомеров карбамата 6.6 можно эпимеризовать в щелочных условиях, таких как карбонат калия в EtOH, получая смесь, которая существенно обогащена искомыми (3S,5S,6R)- и (3R,5R,6S)-изомерами, причем дальнейшую очистку можно использовать для получения представляющего интерес энантиомера, как здесь представлено.

Схема 6



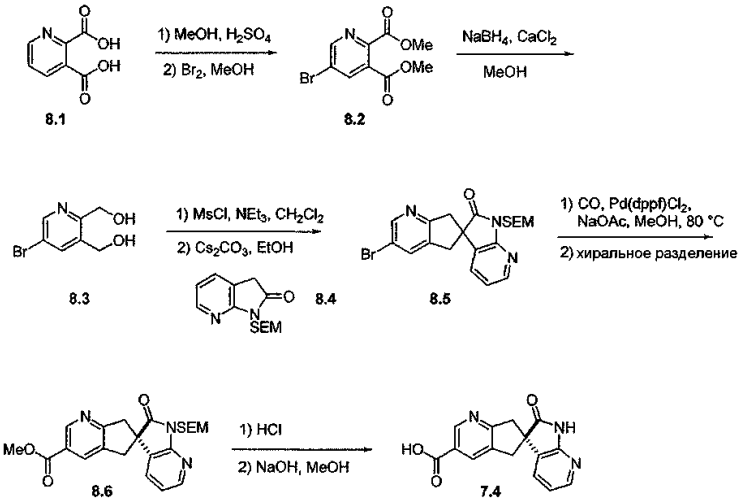
Способ получения промежуточной азаоксиндолпиридиновой кислоты 7.4 представлен на схеме 7. Диазотирование аминопиридина 7.1, получение которого раскрыто в WO 2008/020902, с последующей обработкой иодидом калия приводит к получению иодида 7.2. Катализируемое палладием карбонилирование в метаноле затем дает сложный эфир 7.3, который можно омылить, используя гидроксид натрия, получая соединение 7.4.

Схема 7



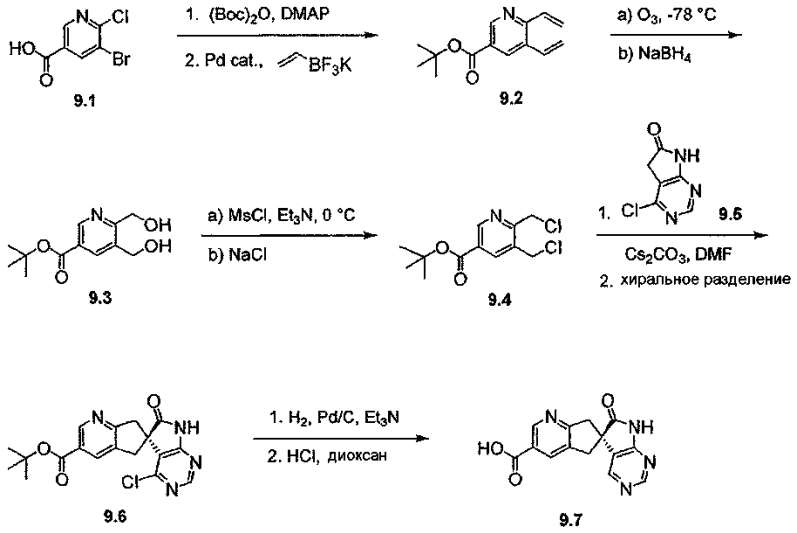
Альтернативный способ получения промежуточной азаоксиндолпиридиновой кислоты 7.4 представлен на схеме 8. Этерификация дикислоты 8.1 с последующим бромированием приводит к получению соединения 8.2. В результате последующего восстановления боргидридом натрия получают диол 8.3. Алкилирование защищенного азаоксиндола 8.4 бисмезилатом, полученным из 8.3, дает спироцикл 8.5. Катализируемое палладием карбонилирование в метаноле с последующим хиральным разделением приводит к получению сложного эфира 8.6 в виде одного энантиомера. Удаление SEM защитной группы в кислотных условиях и гидролиз сложного эфира с использованием гидроксида натрия приводит затем к получению соединения 7.4.

Схема 8



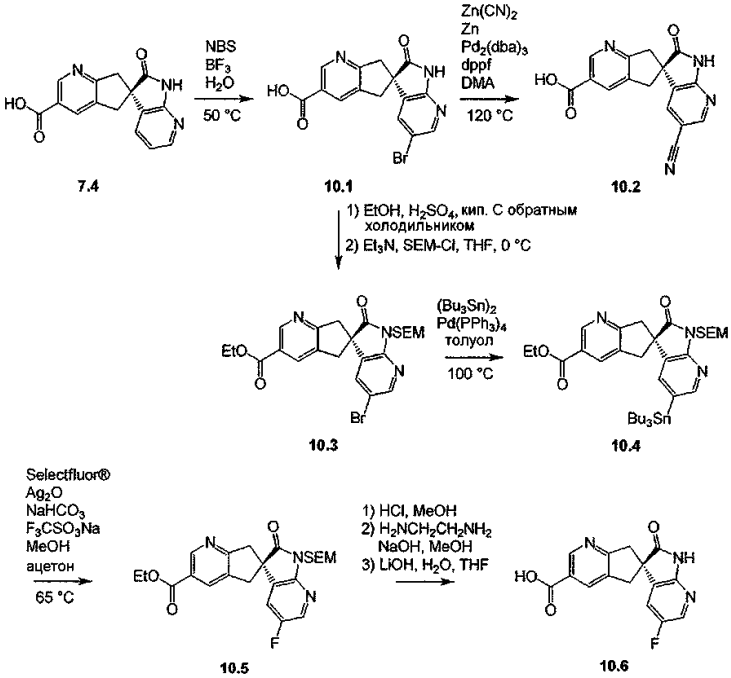
Способ получения промежуточной диазаоксиндолкарбоновой кислоты 9.7 представлен на схеме 9. После этерификации кислоты 9.1 следует винилирование с использованием палладиевых катализаторов до получения дивинилпиридина 9.2. Озонолиз с восстановительной обработкой боргидридом приводит к получению диола 9.3. После мезилирования и обработки хлоридом натрия, полученное дихлорпромежуточное соединение 9.4 можно алкилировать оксиндолом 9.5 в щелочных условиях до получения спироцикла 9.6, с последующим хиральным разделением энантиомеров. Дехлорирование в буферированных условиях гидрирования и удаление защитных групп кислотой приводит к получению кислоты 9.7.

Схема 9



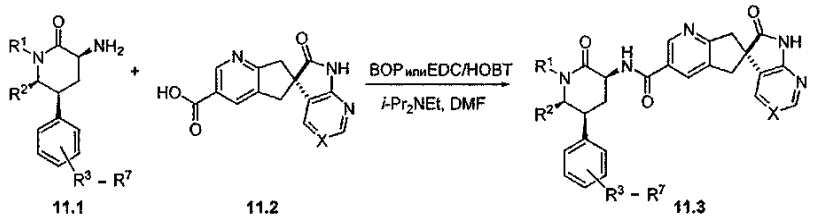
Полезные производные раскрытых в описании промежуточных соединений можно получить, используя хорошо известные способы. Два таких примера проиллюстрированы на схеме 10, где промежуточное соединение азаоксиндол 7.4 превращают в соответствующее производное нитрила 10.2 и фторпроизводное 10.6, которые оба можно использовать для получения соединений настоящего изобретения. Бромирование соединения 7.4 N-бромсукцинимидом в дигидрате трехфтористого бора приводит к получению бромпроизводного 10.1, которое можно превратить в искомый нитрил 10.2, используя, как показано, цианид цинка и палладиевый катализатор. Альтернативно, у бромида 10.1 можно удалить защитные группы в стандартных условиях, получая сложный эфир 10.3, и его можно превратить в соответствующий аналог трибутилстаннана 10.4, используя бис(трибутилолово) и палладиевый катализатор. Производное трибутилстаннана 10.4 можно превратить во фторид 10.5 в катализируемой серебром реакции, раскрытой Риттером с сотрудниками (Tang et al. (2010) J. Am. Chem. Soc. 132, 12150-12154), используя Selectfluor® [N-хлорметил-N'-фтортриэтилендиаммоний бис(тетрафторборат)]. И наконец, удаление SEM защитной группы и омыление приводит к получению искомого фторазаоксиндола 10.6.

Схема 10



На схеме 11 проиллюстрированы условия, которые можно использовать для реакции сочетания промежуточных соединений 3-аминопиперидинона, таких как 11.1, и промежуточного соединения карбоновой кислоты 11.2, получая в этом случае амиды 11.3. Указанные стандартные условия реакции сочетания представляют способы, которые используют для получения соединений настоящего изобретения.

Схема 11



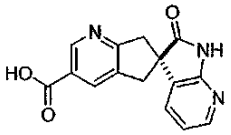
В некоторых случаях можно использовать стратегии введения защитных групп, которые хорошо известны специалистам в области органического синтеза, чтобы обеспечить получение конкретных соединений настоящего изобретения.

Следует понимать, что альтернативные способы также можно использовать в синтезе указанных ключевых промежуточных соединений. Так, например, можно использовать последовательности рацемических реакций, с последующим хиральным разделением на соответствующих стадиях до получения соединений настоящего изобретения. Конкретный выбор реагентов, растворителей, температур и других условий реакций зависит от природы получаемого продукта. В некоторых случаях можно использовать подходящие стратегии введения защитных групп.

В некоторых случаях конечный продукт можно далее модифицировать, например, манипулируя с заместителями. Такие манипуляции могут включать, но ими не ограничиваются, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В некоторых случаях порядок проведения реакций на вышеприведенных схемах можно изменять, чтобы облегчить осуществление реакций, или чтобы избежать получения побочных продуктов реакций. Кроме того, можно использовать различные стратегии введения защитных групп, чтобы облегчить осуществление реакций, или чтобы избежать получения побочных продуктов реакций. Приведенные далее примеры предназначены для более полного понимания сути настоящего изобретения. Указанные примеры являются лишь иллюстративными, и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Промежуточное соединение 1.



(6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить, используя или способ I, или способ II, как раскрыто далее.

Способ I.

Стадия A: (6S)-3-иодо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-он

Раствор нитрита натрия (36,1 г, 523 ммоль) в воде (20 мл) по каплям добавляют в течение 5 мин к раствору (6S)-3-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-она (полученного по способу, раскрытому в WO 2008/020902, 66,0 г, 262 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты (149 г, 785 ммоль) в ацетонитриле (650 мл) при 23°C. После перемешивания в течение 30 мин раствор иодида калия (109 г, 654 ммоль) в воде (20 мл) добавляют в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 40 мин, затем разбавляют водой (1 л) и подщеллачивают, добавляя твердый NaOH (33,0 г, 824 ммоль) при перемешивании. Иодосодержащий побочный продукт восстанавливают, добавляя 10% водный раствор тиосульфата натрия и перемешивают в течение еще 30 мин. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат в атмосфере азота, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки. МС: m/z=363,9 (M+1).

Стадия B: Метил (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

Раствор (6S)-3-иодо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-она (51,0 г, 140 ммоль), ацетата натрия (23,0 г, 281 ммоль) и аддукта дихлор 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (2,9 г, 3,5 ммоль) в MeOH (560 мл) под давлением 827371 Па (120 psi) CO при 23°C и нагревают при 80°C в течение 12 ч при перемешивании. Реакционную смесь разбавляют водой (1 л) и выпавший осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат в атмосфере азота, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки. МС: m/z=296,l (M+1).

Стадия C: (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

Смесь метил (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (30,0 г, 102 ммоль) и водный 6 н раствор гидроксида натрия (50,8 мл, 305 ммоль) в MeOH (920 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь оставляют охлаждаться до 23°C перед тем, как ее подкисляют до pH ~6, используя водный 1 н раствор хлористо-водородной кислоты, получая осадок черного цвета, который удаляют фильтрованием. Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении до объема ~100 мл и затем разделяют между водой (500 мл) и 2-метилтетрагидрофураном (2-MeTHF, 250 мл). Водный слой экстрагируют, используя 2-MeTHF (5x250 мл), и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=282,0 (M+1).

Способ II:

Стадия A: Диметил 5-бромпиридин-2,3-дикарбоксилат

Концентрированную серную кислоту (1 л, 18,7 моль) медленно добавляют в течение 10 мин к суспензии пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (5,00 кг, 29,9 моль) в метаноле (50 л), растворяя суспензию. Полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 48 ч, затем охлаждают до 40°C. Бром (8,0 кг, 50 моль) медленно добавляют в течение 2 ч порциями по 1 кг, поддерживая температуру ниже 55°C. Реакционную смесь затем нагревают при 55°C в течение 24 ч, охлаждают до 50°C и медленно добавляют дополнительное количество Br_2 (4,0 кг, 25 моль) в течение 1 ч порциями по 1 кг, поддерживая температуру ниже 55°C. Реакционную смесь нагревают при 55°C в течение 24 ч, концентрируют до минимального объема (внутренняя температура ~30°C, раствор может иногда пениться), затем разбавляют изопропилацетатом (50 л) и промывают насыщенным водным раствором сульфита натрия (3×20 л) (конечный экстракт имеет ~pH 8), затем водой (20 л). Полученный органический слой концентрируют до приблизительно 15 л, затем разбавляют гептаном (40 л). Полученную суспензию перемешивают в течение 24 ч при 23°C. Твердое вещество отфильтровывают, промывают гептаном (10 л) и сушат, получая указанное в заголовке соединение.

Стадия B: (5-Бромпиридин-2,3-диил)диметанол

Боргидрид натрия (15,9 г, 420 ммоль) добавляют порциями в течение 30 мин к раствору диметил 5-бромпиридин-2,3-дикарбоксилата (20 г, 73 ммоль) в этаноле (460 мл), предварительно охлажденном до

0°C. Раствор хлорида кальция (23,3 г, 209 ммоль) в 150 мл медленно добавляют при 0°C и реакционную смесь нагревают до 23°C и перемешивают в течение ночи. Избыток боргидрида натрия гасят, медленно добавляя водный 2 н раствор HCl (230 мл, 460 ммоль), с последующим перемешиванием при 23°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют досуха. К остатку добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до достижения значения pH приблизительно 7. Водную смесь экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (4×200 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, затем обрабатывают раствором 4 н HCl в диоксане (25 мл, 100 ммоль). Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают 2-метилтетрагидрофураном и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли. МС: m/z=218,l (M+1).

Стадия С: (5-Бромпиридин-2,3-диил)диметандиилдиметансульфонат

Суспензию гидрохлорида (5-бромпиридин-2,3-диил)диметанола (12,9 г, 59,2 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) при 0°C обрабатывают триэтиламином (37,1 мл, 266 ммоль). К полученной смеси порциями добавляют метансульфоновый ангидрид (30,9 г, 177 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C. Полученную реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 1 ч, затем разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и этилацетатом (500 мл). Полученный органический слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=376,0 (M+1).

Стадия D: 3-бром-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-он

(5-бромпиридин-2,3-диил)диметандиилдиметансульфонат (17,0 г, 45,4 ммоль) добавляют к смеси 1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (полученного по способу, раскрытому в WO 2008/020902, 14,0 г, 53,0 ммоль) и карбоната цезия (49,0 г, 150 ммоль) в этаноле (500 мл) при 23°C, и полученную смесь перемешивают в течение 20 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют, затем разделяют между этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Полученный органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (вначале гептан, затем градиентное элюирование до 100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=4 4 8,l (M+1).

Стадия E: Метил (6S)-2'-оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

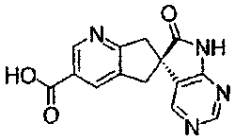
Смесь 3-бром-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-она (22,0 г, 49,3 ммоль), $PdCl_2$ (dppf)·CH_2Cl_2 (2,012 г, 2,46 ммоль) и ацетата натрия (8,1 г, 99 ммоль) в метаноле (150 мл) подвергают воздействию высокого давления до 300 psi (2068427,1 Па) монооксиси углерода и затем нагревают при 85°C в течение 72 ч. Полученную реакционную смесь оставляют охлаждаться и затем концентрируют. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (вначале гептан, затем градиентное элюирование до 100% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде рацемической смеси. МС: m/z=426,l (M+1). В результате разделения энантиомеров с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), используя колонку ChiralPak AD-H и элюируя 40% этанолом в CO_2 (0,05% диэтиламина в качестве модификатора), получают указанное в заголовке соединение в виде второго элюируемого энантиомера.

Стадия F: (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

Раствор метил (6S)-2'-оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (238 г, 559 ммоль) в метаноле (2 л) насыщают газообразной HCl, позволяя температуре повыситься до 55°C. Полученную реакционную смесь охлаждают до 23°C, перемешивают в течение 20 ч, затем концентрируют. Водный 10 н гидроксид натрия (400 мл, 4 моль) добавляют к раствору остатка в метаноле (2 л) и полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждают до 23°C и значение pH доводят до 3, используя концентрированную HCl. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, затем гептаном и сушат, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=282,2 (M+1).

Промежуточное соединение 2.



(6S)-6'-оксо-5,6,7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоновая кислота

Стадия A: Трет-бутил 5-бром-6-хлорпиридин-3-карбоксилат

К раствору 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (25,0 г, 106 ммоль) в тетрагидрофуране (1,06 л) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (69,2 г, 317 ммоль) и затем 4-диметиламинопиридин (12,9 г, 106 ммоль). Через 16 ч полученную смесь разбавляют водой и добавляют водную хлористо-водородную ки-

слоту (106 мл, 1 М, 106 ммоль). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (3×), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан → 10% метанол/дихлорметан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=294,1 (M+1).

Стадия B: Трет-бутил 5,6-диэтинилпиридин-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил 5-бром-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (24,0 г, 82,0 ммоль) в ацетонитриле (615 мл) и воде (205 мл) добавляют калийвинилтрифторборат (33,0 г, 246 ммоль) и тринатриевую соль трифенилфосфин-3,3',3"-трисульфоновой кислоты (4,20 г, 7,38 ммоль). Добавляют диизопропиламин (88,0 мл, 615 ммоль), затем ацетат палладия (II) (0,553 г, 2,46 ммоль).

Полученную смесь нагревают до 75°С. Через 16 ч полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь промывают дихлорметаном (3×) и объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан → 5% метанол/дихлорметан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=232,3 (M+1).

Стадия C: Трет-бутил 5,6-бис(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил 5,6-диэтенилпиридин-3-карбоксилата (19,0 г, 82 ммоль) в дихлорметане (821 мл) при -78°С добавляют газ озон. Озон барботируют через раствор до насыщения (1 ч). Затем через раствор барботируют газообразный азот. Полученную смесь разбавляют метанолом (821 мл) и добавляют боргидрид натрия (7,77 г, 205 ммоль). Через 15 мин полученную смесь гасят, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и промывают дихлорметаном (3×). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан → 15% метанол/дихлорметан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=240,3 (M+1).

Стадия D: Трет-бутил 5,6-бис (хлорметил)пиридин-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил 5,6-бис(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилата (5,87 г, 24,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (146 мл) при 0°С добавляют триэтиламин (13,7 мл, 98 ммоль), затем добавляют метансульфоновый ангидрид (12,8 г, 73,6 ммоль). Через 15 мин добавляют воду (29,2 мл) и хлорид натрия (8,60 г, 147 ммоль) и полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Через 16 ч добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывают водой (3×) и затем солевым раствором (3×), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан → 10% метанол/дихлорметан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=276,2 (M+1).

Стадия E: трет-бутил (6S)-4'-хлор-6'-оксо-5,6',7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил 5,6-бис(хлорметил)пиридин-3-карбоксилата (1,80 г, 6,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (93,0 мл) добавляют 4-хлор-5,7-дигидро-6H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (1,80 г, 10,62 ммоль), карбонат цезия (3,65 г, 11,21 ммоль) и бромид натрия (0,671 г, 6,52 ммоль). Через 30 мин добавляют насыщенный водный раствор бикарбонат натрия, и полученную смесь промывают этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывают водой (3×), солевым раствором (3×) и сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан → 10% метанол/дихлорметан) с последующей второй хроматографической обработкой на силикагеле (100% дихлорметан → 30% этилацетат/дихлорметан) получают указанное в заголовке соединение в виде рацемической смеси. Хиральное разделение на индивидуальные энантиомеры, которое осуществляют с помощью ВЭЖХ, используя 10 см колонку ChiralPak® AD (60% EtOH/гексаны с 0,1% диэтиламина), приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде первого элюируемого энантиомера. МС: m/z=373,2 (M+1).

Стадия F: трет-бутил (6S)-6'-оксо-5,6',7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил (6S)-4'-хлор-6'-оксо-5,6',7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилата (200 мг, 0,537 ммоль) в сухом этилацетате (5,37 мл) добавляют триэтиламин (299 мкл, 2,15 ммоль) и палладий-на-угле (571 мг, 10%, 0,537 ммоль). Реакционную смесь помещают в аппарат Парра при давлении водорода 50 psi (344737,85 Па). Через 1 ч полученную реакционную смесь фильтруют через Celite® в атмосфере азота, промывая этилацетатом. Полученный фильтрат концентрируют, получая указанное в заголовке соединение, вместе с одним эквивалентом гидрохлорида триэтиламина.

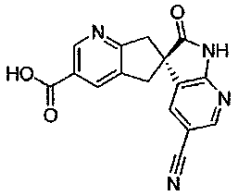
МС: m/z=339,3 (M+1).

Стадия G: (6S)-6'-оксо-5,6,7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоновая кислота

К твердому трет-бутил (6S)-6'-оксо-5,6',7,7'-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-3-карбоксилату (255 мг, 0,536 ммоль), содержащему один эквивалент гидрохлорида триэтиламина (с предыдущей стадии), добавляют раствор хлористо-водородной кислоты (20 мл, 4 М в диоксане). Через 16 ч полученную смесь концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде соли бисхлористо-водородной кислоты с одним эквивалентом гидрохлорида триэтиламина. МС: m/z=283,2 (M+1).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 11,75 (с, 1Н); 9,50 (с, 1Н); 8,90 (с, 1Н); 8,80 (с, 1Н); 8,40 (с, 1Н); 8,20 (с, 1Н); 3,50-3,40 (м, 4Н).

Промежуточное соединение 3.



(6S)-5'-циано-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

СтадияА: (6S)-5'-бром-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

К перемешиваемой смеси (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 1) (1,03 г, 3,66 ммоль) в дигидрате трехфтористого бора (12 мл) добавляют N-бромсукцинимид (1,37 г, 7,70 ммоль), и полученную смесь нагревают при 50°С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют N-бромсукцинимид (1,83 г, 10,3 ммоль). Полученную смесь нагревают при 50°С в течение 16 ч, оставляют охлаждаться до комнатной температуры и полученную сырую смесь очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке С-18, осуществляя градиентное элюирование H_2O:CH_3CN:TFA - 95:5:0,1 до 65:35:0,1, получая указанное в заголовке соединение.

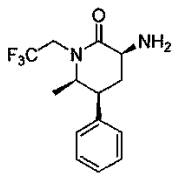
МС: m/z=361, 9 (M+1).

Стадия В: (6S)-5'-циано-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

Аргон барботируют через перемешиваемую смесь (6S)-5'-бром-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (352 мг, 0,98 ммоль), цианида цинка (150 мг, 1,28 ммоль) и цинка (20 мг, 0,31 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (6 мл) в течение 10 мин. К полученной смеси добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (20 мг, 0,022 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (16 мг, 0,029 ммоль) и аргон барботируют через полученную смесь в течение дополнительно 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревают при 120°С в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и очищают, непосредственно используя ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке С-18, осуществляя градиентное элюирование H_2O:CH_3CN:TFA - 95:5:0,1 до 65:35:0,1, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=306,9 (M+1).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДСМО-d_6) δ 11,71 (с, 1Н), 8,91 (д, 1Н, J=1,9 Гц), 8,61 (д, 1Н, J=2,0 Гц), 8,14 (д, 1Н, J=1,8 Гц), 8,03 (д, 1Н, J=1,8 Гц), 3,49-3,34 (м, 4Н).

Промежуточное соединение 4.



(3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Стадия А: Метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(3-хлорфенил)-5-оксогексаноат

Смесь карбоната цезия (9,80 г, 30,1 ммоль) и метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-D-аланината (9,90 г, 30,1 ммоль) в ДМФ (75 мл) перемешивают при температуре 23°С в течение 45 мин перед тем, как добавляют 1-(3-хлорфенил)пропан-2-он (6,09 г, 3 6,1 ммоль) и дополнительное количество карбоната цезия (9,80 г, 30,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 ч. Затем основную часть ДМФ удаляют при пониженном давлении при температуре бани <40°С. Сконцентрированную смесь разделяют между водой (500 мл) и этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде 1:1 рацемической смеси диастереоизомеров, которую используют без дополнительной

очистки.

МС: m/z=314,l (M - t-Bu+1).

Стадия B: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-5-(3-хлорфенил)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамат

Суспензию метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(3-хлорфенил)-5-оксогексаноата в виде 1:1 рацемической смеси диастереоизомеров (11,1 г, 30,0 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламина (9,59 мл, 120 ммоль), уксусной кислоты (10,3 мл, 180 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (25,4 г, 120 ммоль) и высушенных пламенем 4 Å молекулярных сит (50 г) в 1,2-дихлорэтане (300 мл) перемешивают при температуре 23°C в течение 8 ч. Дополнительно добавляют 2,2,2-трифторэтиламин (9,59 мл, 120 ммоль), уксусную кислоту (10,3 мл, 180 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (25,4 г, 120 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 20 ч. Полученную реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (200 мл), затем выливают в воду 500 мл). Молекулярные сита удаляют фильтрованием и полученный органический слой промывают водой (3×500 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Раствор остатка в этаноле (200 мл) перемешивают в присутствии твердого карбоната калия (12,4 г, 90 ммоль) при 60°C в течение 2 ч, затем при 23°C в течение 16 ч. Объем этанола удаляют при пониженном давлении, и оставшуюся суспензию затем разделяют между водой (500 мл) и этилацетатом (300 мл). Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток кристаллизуют из 2:1 смеси гексана и этилового эфира, получая указанное в заголовке соединение в виде рацемата. Энантиомеры разделяют, используя ВЭЖХ с нормальной фазой и колонку ChiralPak® AD, элюируя вначале 40% гексаном в этаноле, доводя поэтапно до 20% гексана в этаноле (0,1% диэтиламин используют в качестве модификатора), получая указанное в заголовке соединение в виде элюируемого второго энантиомера. МС: m/z=421,2 (M+1).

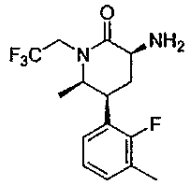
Стадия C: (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Смесь трет-бутил [(3S,5S,6R)-5-(3-хлорфенил)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамата (2,75 г, 6,53 ммоль) и 20 мас.% гидроксида палладия-на-угле (~50 мас.% влажн, 700 мг, 0,50 ммоль) в метаноле (100 мл) перемешивают в атмосфере водорода (из баллона) при 23°C в течение 16 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через Celite® и тщательно промывают метанолом и этилацетатом. После концентрирования фильтрата раствор остатка в этилацетате (100 мл), предварительно охлажденного до 0°C, продувают газообразной HCl в течение ~1 мин. Баню со льдом удаляют и кислотному раствору дают нагреться до 23°C, причем перемешивание продолжают в течение 2 ч. Полученную смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли.

HRMC: m/z=287,1361, рассчитано m/z=287,1366 для $C_{14}H_{18}F_3N_2O$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (т, 2H, J=7,3 Гц), 7,31 (т, 1H, 7,3 Гц), 7,27 (д, 2H, J=7,3 Гц), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,24 (дд, 1H, J=12,0, 6,8 Гц), 3,94 (р, 1H, J=6,0 Гц), 3,76-3,67 (м, 2H), 2,56 (кв., 1H, J=12,7 Гц), 2,42 (м, 1H), 1,00 (д, 3H, 6,3 Гц).

Промежуточное соединение 5.



(3S,5S,6R)-3-амино-5-(2-фтор-3-метилфенил-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Стадия A: 5-бром-6-метил-3-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он

Смесь 5-бром-6-метилпиридин-2(1H)-она (10,0 г, 53,2 ммоль), карбоната цезия (20,8 г, 63,8 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилметансульфоната (18,5 г, 80,0 ммоль) в диоксане (266 мл) нагревают при 66°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь оставляют охлаждатся до 23°C, затем разбавляют дихлорметаном (266 мл). Добавляют нитронийтетрафторборат (21,2 г, 10 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 16 ч. Полученную смесь затем разделяют между полунасыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл) и этилацетатом (1 л). Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают, используя флеш-хроматографию на колонке с силикагелем, элюируя вначале гексаном, осуществляя градиентное элюирование до 50% EtOAc в гексане, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=315,0 (M+1).

Стадия B: 5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метил-3-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он

Дезоксигенированную смесь 5-бром-6-метил-3-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-она (2,00 г, 6,35 ммоль), (2-фтор-3-метилфенил) бороновой кислоты (1,95 г, 12,7 ммоль), фторида калия (2,43 г, 41,9 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,333 г, 0,652 ммоль) в ТГФ (32 мл) нагревают при 66°C в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь оставляют охлаждатся до 23°C, затем разделяют между водой (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают, используя флеш-

хроматографию на колонке с силикагелем, элюируя вначале гексаном, осуществляя градиентное элюирование до 50% EtOAc в гексанах, получая указанное в заголовке соединение.

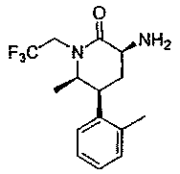
МС: m/z=345,1 (M+1).

Стадия С: (35,5S,6R)-3-амино-5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Смесь 5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метил-3-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-она (1,95 г, 5,66 ммоль), оксида платины(IV) (0,643 г, 2,83 ммоль) и концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты (12 М, 4,72 мл, 56,6 ммоль) в метаноле (57 мл) встряхивают при давлении водорода 50 psi (344737,85 Па) при 23°С в течение 5 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через Celite® и тщательно промывают метанолом. Полученный фильтрат концентрируют, и остаток разделяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают, используя флеш-хроматографию на колонке с силикагелем, элюируя вначале дихлорметаном, осуществляя градиентное элюирование до 5% MeOH (подщеллачивают 0,1% концентрированным водным раствором гидроксида аммония) в дихлорметане, получая указанное в заголовке соединение в виде рацемата. Полученные энантиомеры разделяют, используя ВЭЖХ с нормальной фазой, используя колонку ChiraiCel OD, элюируя 40% гексаном в этаноле (0,1% диэтиламин используют в качестве модификатора), получая указанное в заголовке соединение в виде элюирующегося второго энантиомера.

МС: m/z=319,2 (M+1).

Промежуточное соединение 6.



(3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-(2-метилфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Стадия А: Метил N-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-метилфенил)-5-оксонорлейцинат

К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-D-аланината (1,58 г, 4,80 ммоль) в ДМФ (24 мл) добавляют карбонат цезия (1,56 г, 4,80 ммоль) и полученную смесь перемешивают при температуре 23°С в течение 45 мин. Добавляют 1-(2-метилфенил)пропан-2-он (0,783 г, 5,28 ммоль) и карбонат цезия (2,35 г, 7,20 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 18 ч. Полученную смесь фильтруют и к фильтрату добавляют воду. Полученную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты трижды промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (5% этилацетат → 40% этилацетат/гексан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=350, 1 (M+1).

Стадия В: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-5-(2-метилфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамат

К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-метилфенил)-5-оксонорлейцината (1,60 г, 4,58 ммоль) в дихлорэтане (23 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (0,524 мл, 9,16 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламин (1,83 мл, 22,9 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (500 мг). Полученную смесь перемешивают при температуре 23°С в течение 20 мин и затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (4,85 г, 22,89 ммоль). Полученную смесь перемешивают при температуре 23°С в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Молекулярные сита удаляют фильтрованием, и объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Раствор остатка в этаноле (45 мл) перемешивают в присутствии твердого карбоната калия (1,86 г, 13,49 ммоль) при 60°С в течение 2 ч. Объем этанола удаляют при пониженном давлении и оставшуюся суспензию затем разделяют между водой (25 мл) и этилацетатом (150 мл). Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (5% этилацетат → 50% этилацетат/гексан) с последующим разделением энантиомеров, с использованием ВЭЖХ с нормальной фазой, используя колонку ChiralPak® AD, элюируя 20% гексаном в этаноле (0,1% диэтиламин используют в качестве модификатора), получают указанное в заголовке соединение в виде элюирующегося второго энантиомера.

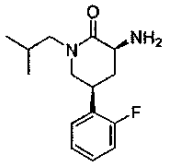
MS; m/z=423,2 (M+Na).

Стадия С: (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-(2-метилфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Через раствор трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-5-(2-метилфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамата (152 мг, 0,37 ммоль) в этилацетате (10 мл), предварительно охлажденном до 0°С, барботируют газообразную HCl в течение приблизительно 1 мин. Полученную реакционную смесь оставляют выстаиваться в течение 30 мин при 0°С. Полученную смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли.

МС: m/z=301,3 (M+1).

Промежуточное соединение 7.



(3S,5S)-3-амино-5-(2-фторфенил)-1-(2-метилпропил)пиперидин-2-он

Стадия А: Метил N-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-фторфенил)-5-нитрилонорвалинат

К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-D-аланината (5,00 г, 15,19 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют карбонат цезия (5,44 г, 16,71 ммоль), и полученную смесь перемешивают при температуре 23°С в течение 2 ч. Добавляют (2-фторфенил)ацетонитрил (5,87 мл, 45,6 ммоль) и карбонат цезия (7,42 г, 22,8 ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Полученную смесь фильтруют и к фильтрату добавляют воду. Полученную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты трижды промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (0% этилацетат → 50% этилацетат/гексан) получают указанное в заголовке соединение в виде рацемической смеси цис- и транс- диастереоизомеров.

МС: m/z=378,l (M+CH_3CN+1).

СтадияВ: Трет-бутил [(3S,5S)-5-(2-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат

К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-фторфенил)-5-нитрилонорвалината (3,88 г, 11,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют никель Рэнея (суспензия в воде, примерно 10 г). Полученную смесь помещают под баллон с водородом, и реакционную смесь перемешивают при температуре 23°С в течение 4 ч. Полученную смесь фильтруют и концентрируют, получая смесь 4 диастереоизомеров. Раствор указанного остатка в этаноле (100 мл) перемешивают в присутствии твердого карбоната калия (1,30 г, 9,44 ммоль) при 60°С в течение 2 ч. Объем этанола удаляют при пониженном давлении и оставшуюся суспензию разбавляют водой, получая осадок белого цвета. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и затем сушат в вакууме при 40°С в течение 18 ч. Энантиомеры разделяют с использованием ВЭЖХ с нормальной фазой, используя колонку ChiralPak® AD, элюируя 40% гексаном в этаноле (0,1% диэтиламина используют в качестве модификатора), получая указанное в заголовке соединение в виде элюируемого второго основного энантиомера.

МС: m/z=331,l (M+Na).

Стадия С: Трет-бутил [(3S,5S)-5-(2-фторфенил)-1-(2-метилпропил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат

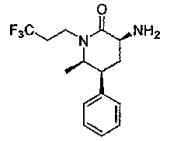
К предварительно охлажденному до 0°С раствору трет-бутил [(3S,5S)-5-(2-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата (0,85 г, 2,76 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:N-метил-2-пирролидинон (2:1, 18 мл) добавляют литий бис(триметилсилил)амид (3,58 мл, 3,58 ммол, 1 М в ТГФ) и полученную смесь перемешивают при температуре 0°С в течение 30 мин. Добавляют 1-иодо-2-метилпропан (0,48 мл, 4,13 ммоль) и полученную смесь перемешивают при температуре 0°С в течение 2 ч и затем нагревают до 23°С и перемешивают в течение дополнительно 18 ч. Полученную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (0% этилацетат → 70% этилацетат/гексан) с последующим разделением цис/транс диастереоизомеров, с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии, используя колонку ChiralPak®AD и элюируя 20% этанолом в диоксиде углерода, получают указанное в заголовке соединение в виде элюируемого второго диастереоизомера.

МС: m/z=387,2 (M+Na).

СтадияD: (3S,5S)-3-амино-5-(2-фторфенил)-1-(2-метилпропил)пиперидин-2-он

Через раствор трет-бутил [(3S,5S)-5-(2-фторфенил)-1-(2-метилпропил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,41 ммоль) в этилацетате (20 мл), предварительно охлажденном до 0°С, барботируют газообразную HCl в течение примерно ~1 мин. Баню со льдом удаляют и кислотный раствор оставляют нагреваться до 23°С, при этом перемешивание продолжают в течение 2 ч. Полученную смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли. МС: m/z=265,l (M+1).

Промежуточное соединение 8.



(3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-он

Стадия A: Метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(3-хлорфенил)-5-оксогексаноат

Смесь карбоната цезия (9,80 г, 30,1 ммоль) и метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-D-аланината (9,90 г, 30,1 ммоль) в ДМФ (75 мл) перемешивают при температуре 23°C в течение 45 мин перед тем, как добавляют 1-(3-хлорфенил)пропан-2-он (6,09 г, 36,1 ммоль) и дополнительно карбонат цезия (9,80 г, 30,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 ч. Затем основную часть ДМФ удаляют при пониженном давлении при температуре бани <40°C. Сконцентрированную смесь разделяют между водой (100 мл) и этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде 1:1 рацемической смеси цис и транс диастереоизомеров, которую используют без дополнительной очистки.

МС: m/z=392,1 (M+Na).

Стадия B: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-3-ил]карбамат

К рацемической смеси цис и транс метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(3-хлорфенил)-5-оксогексаноата (1,80 г, 4,87 ммоль) в DCE (24 мл) добавляют ледяную уксусную кислоту (1,39 мл, 24,3 ммоль), 3,3,3-трифторпропиламин (1,10 г, 9,73 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (500 мг). Полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 20 мин и затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (3,09 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Молекулярные сита удаляют фильтрованием, и объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (5% этилацетат → 100% этилацетат/гексан) получают смесь шести изомеров. К полученной смеси изомеров добавляют 10 мас.% палладий-на-угле (315 мг, 0,294 ммоль) в этаноле (100 мл), перемешивают под баллоном с водородом при 23°C в течение 16 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через Celite® и тщательно промывают этанолом и этилацетатом. В результате очистки остатка с помощью хроматографии с обращенной фазой (C-18, 5% ацетонитрил → 95% ацетонитрил/вода) с 0,1% трифторуксусной кислотой, с последующим разделением изомеров с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии, используя колонку ChiralPak® IC и элюируя 10% метанола и 5% ацетонитрила в 85% диоксиде углерода, получают указанное в заголовке соединение в качестве элюируемого седьмого изомера.

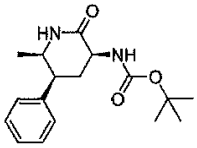
МС: m/z=423,2 (M+Na).

Стадия C: (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-2-он

Через раствор трет-бутил (3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил) пиперидин-3-ил]карбамата (152 мг, 0,380 ммоль) в этилацетате (10 мл), предварительно охлажденном до 0°C, барботируют газообразную HCl в течение ~1 мин. Баню со льдом удаляют, и кислотный раствор оставляют нагреваться до 23°C, причем перемешивание продолжают в течение 2 ч. Полученную смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли.

МС: m/z=301,3 (M+1).

Промежуточное соединение 9.



Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамат

Стадия A: Метил 2-[трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-хлорфенил)-5-оксогексаноат

К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-L-аланината (215 г, 652 ммоль) и 4-хлорфенилацетона (100 г, 593 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 л) добавляют карбонат цезия (483 г, 1,48 моль) при комнатной температуре. Через 4 ч полученную смесь добавляют к перемешиваемому раствору буфера с pH 7 и EtOAc. Водный слой экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают буфером с pH 7, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают, используя хроматографическую обработку на силикагеле (10% этилацетат/гептан → 30% этилацетат/гептан), получая указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереоизомеров. МС: m/z=392,1 (M+Na).

Стадия B: Трет-бутил [5-(4-хлорфенил)-6-метил-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат

К раствору метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-хлорфенил)-5-оксогексаноата (21,6 г, 58,4 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляют ацетат аммония (45,0 г, 584 ммоль), уксусную кислоту (50,2 мл, 876 ммоль) и цианоборгидрид натрия (5,51 г, 87,7 ммоль). Полученную смесь нагревают при 60°C в течение всего 4 ч. Полученную смесь затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры и добавляют бикарбонат натрия и воду. Полученную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Добавляют этанол (240 мл) и карбонат калия (40,4 г, 292 ммоль). Полученную смесь

перемешивают 1,5 ч при 60°С для осуществления эпимеризации в искомый эпимер. Добавляют воду, затем трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% дихлорметан -90% дихлорметан/метанол с 0,1% гидроксидом аммония) получают указанное в заголовке соединение в виде смеси изомеров.

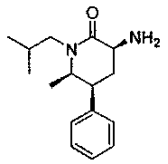
МС: m/z=361,2 (M+Na).

Стадия С: Трет-бутил [(3S, 5S, 6R)-6-метил-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамат

К раствору трет-бутил [5-(4-хлорфенил)-6-метил-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата (12,1 г, 35,7 ммоль) в метаноле (179 мл) добавляют 10% палладий-на-активированном угле (7,6 г, 7,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают 6,5 ч при давлении водорода 1 атм (101325 Па). Полученную смесь фильтруют и концентрируют. Добавляют этанол (180 мл), триэтиламин (4,98 мл, 35,7 ммоль) и 10% палладий-на-активированном угле (7,6 г, 7,1 ммоль). Полученную смесь перемешивают 2 ч 15 мин в атмосфере водорода при давлении 50 psi (344737,85 Па) и затем фильтруют и концентрируют. Добавляют дихлорметан (350 мл), триэтиламин (2,49 мл, 17,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,07 мл, 8,93 ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. Добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100%) дихлорметан → 90% дихлорметан/метанол с 0,1% гидроксида аммония) получают указанное в заголовке соединение в виде смеси изомеров. Полученную смесь очищают, используя ВЭЖХ (Chiral Pak® AD колонка, 60% этанол/гексаны с 0,1% диэтиламина). В результате очистки с использованием хроматографии с обращенной фазой (С-18, 90% вода/ацетонитрил → 5% вода/ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислоты) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=327,3 (M+Na).

Промежуточное соединение 10.



(3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2-метилпропил)-5-фенилпиперидин-2-он

Стадия А: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-1-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамат

К предварительно охлажденному до 0°С раствору трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамата (раскрытому в разделе промежуточное соединение 9, стадия С, 0,20 г, 0,657 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:N-метил-2-пирролидинон (2:1, 4,0 мл) добавляют литий бис(триметилсилил)амид (0,735 мл, 0,735 ммол, 1М в ТГФ) и полученную смесь перемешивают при температуре 0°С в течение 10 мин. Добавляют 3-бром-2-метилпропен (0,31 мл, 3,29 ммоль) и иодид натрия (0,098 г, 0,66 ммоль) и полученную смесь перемешивают при температуре 0°С в течение 2 ч и затем нагревают до 23°С и перемешивают в течение дополнительно 18 ч. Полученную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (20% этилацетат → 80% этилацетат/гексан) получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=381,3 (M+Na).

СтадияВ: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-1-(2-метилпропил)-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамат

К раствору трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-1-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамата (0,129 г, 0,364 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют 10 мас.% палладий-на-угле (39 мг, 0,036 ммоль) и полученную смесь перемешивают под баллоном с водородом при 23°С в течение 1 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через Celite® и тщательно промывают этанолом и этилацетатом. В результате концентрирования органической части получают указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки.

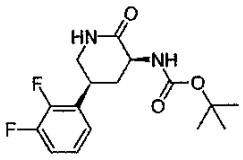
МС: m/z=361,2 (M+1).

Стадия С: (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2-метилпропил)-5-фенилпиперидин-2-он

Через раствор трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-1-(2-метилпропил)-2-оксо-5-фенилпиперидин-3-ил]карбамата (140 мг, 0,39 ммоль) в этилацетате (10 мл), предварительно охлажденном до 0°С, барботируют газообразную HCl в течение ~1 мин. Баню со льдом удаляют и кислотный раствор оставляют нагреваться до 23°С, причем перемешивание продолжают в течение 2 ч. Смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли.

МС: m/z=261,3 (M+1).

Промежуточное соединение 11.



Трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат

Стадия A: Метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-циано-4-(2,3-дифторфенил)бутаноат

К раствору (2,3-дифторфенил)ацетонитрила (18,6 г, 122 ммоль) в N,N-диметилформамиде (243 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (4,37 г, 109 ммоль). Через 20 мин добавляют метил N-(трет-бутоксикарбонил)-3-иодо-D-аланинат (20,0 г, 60,8 ммоль) и полученную смесь перемешивают 50 мин. Добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Добавляют воду и полученную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты трижды промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (100% гексаны → 20% гексаны/этилацетат) получают указанное в заголовке соединение.

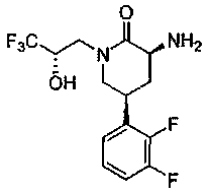
МС: m/z=377,3 (M+Na).

Стадия B: Трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат

К раствору метил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-циано-4-(2,3-дифторфенил)бутаноата (11,0 г, 31,0 ммоль) в метаноле (621 мл) добавляют порошок гидроксида палладия-на-угле (20% палладий, с содержанием влаги примерно 60%) (5,45 г, 3,10 ммоль). Полученную смесь выдерживают под давлением 50 psi (344737,85 Па) в атмосфере водорода. Через 90 мин полученную смесь фильтруют и концентрируют. В результате хроматографической очистки (колонка Chiral Pak® AD®, 60% этанол/гексаны с 0,1% диэтиламина) получают указанное в заголовке соединение. МС: m/z=349,3 (M+Na).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,11-6,96 (м, 3H); 5,87 (с, 1H); 5,47 (с, 1H); 4,22-4,16 (м, 1H); 3,63-3,52 (м, 2H); 3,38 (т, J=11,2 Гц, 1H); 2,70 (с, 1H); 2,09 (кв., J=12,3 Гц, 1H); 1,45 (с, 9H).

Промежуточное соединение 12.



(3S,5S)-3-амино-5-(2,3-дифторфенил)-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]пиперидин-2-он

Стадия A: Трет-бутил {(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]пиперидин-3-ил]карбамат

К предварительно охлажденному до -30°C раствору трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата (раскрытому в разделе промежуточное соединение 11, стадия B, 56 мг, 0,172 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:N-метил-2-пирролидинон (2:1, 0,8 мл) добавляют литий бис(триметилсилил)амид (0,22 мл, 0,22 ммоль, 1M в ТГФ) и полученную смесь перемешивают при температуре -30°C в течение 30 мин. Добавляют (2S)-2-(трифторметил)оксиран (19 мг, 0,172 ммоль) и полученную смесь перемешивают при температуре -30°C в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. В результате очистки с помощью хроматографической обработки на силикагеле (0% этилацетат → 90% этилацетат/гексан) получают указанное в заголовке соединение.

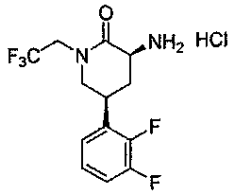
МС: m/z=461,2 (M+Na).

Стадия B: (3S,5S)-3-амино-5-(2,3-дифторфенил)-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]пиперидин-2-он

Через раствор трет-бутил {(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]пиперидин-3-ил}карбамата (39 мг, 0,089 ммоль) в этилацетате (5 мл), предварительно охлажденном до 0°C, барботируют газообразную HCl в течение ~1 мин. Баню со льдом удаляют и кислотный раствор оставляют нагреваться до 23°C, причем перемешивание продолжают в течение 2 ч. Полученную смесь затем концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде гидрохлоридной соли.

МС: m/z -339,1 (M+1).

Промежуточное соединение 13.



Гидрохлорид (3S,5S)-3-амино-5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она

Стадия A: Этил 4-циано-4-(2,3-дифторфенил)бутаноат

К смеси (2,3-дифторфенил)ацетонитрила (40,5 г, 265 ммоль), этилакрилата (24 мл, 220 ммоль) и гидрохинона (50 мг, 0,45 ммоль) добавляют KOH (2MB MeOH, 2,0 мл, 4,0 ммоль) и полученную смесь нагревают при 160°C в течение 16 ч и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную сырую смесь очищают с помощью хроматографической обработки на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc -100:0 до 50:50, получая указанное в заголовке соединение. MC: m/z=207, 9 (M-OEt).

Стадия B: 5-(2,3-дифторфенил)пиперидин-2-он

Смесь этил 4-циано-4-(2,3-дифторфенил)бутаноата (18,5 г, 73,1 ммоль), никеля Рэнея (суспензии в воде, примерно 30 г), и аммиака (2,0 M в EtOH, 550 мл) интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (приблизит. 1 атм 101325 Па) в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают EtOH, и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. В результате перекристаллизации из EtOAc получают указанное в заголовке соединение.

MC: m/z=211,9 (M+1).

Стадия C: 5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

К перемешиваемому раствору 5-(2,3-дифторфенил)пиперидин-2-она (8,88 г, 42 ммоль) в ТГФ (250 мл) и NMP (170 мл) при 0°C добавляют литий бис (триметилсилил) амид (1,0 M в ТГФ, 48 мл, 48 ммоль) в течение 5 мин, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 5°C. Полученную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 15 мин, затем по каплям добавляют 2,2,2-трифторэтилтрифлат (11,2 г, 48 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 5°C. Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Полученную смесь разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (800 мл) и EtOAc (1 л). Органический слой удаляют и водную фазу экстрагируют далее EtOAc (500 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, затем солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью хроматогарфической обработки на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 0:100, получая указанное в заголовке соединение.

MC: m/z=293,9 (M+1).

Стадия D: (3R,5R и 3S,5S)-3-азидо-5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

К перемешиваемому раствору литий бис(триметилсилил)амида (1,0 M в ТГФ, 26,3 мл, 26,3 ммоль) в ТГФ (120 мл) при -78°C добавляют по каплям холодный (-78°C) раствор 5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (6,42 г, 21,9 ммоль) в ТГФ (100 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C. Полученную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют холодный (-78°C) раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (8,81 г, 28,5 ммоль) в ТГФ (80 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 45 мин, затем добавляют AcOH (6,0 мл, 105 ммоль). Полученную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 л) и CH_2Cl_2 (1,5 л). Органический слой промывают солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 40:60, получая указанное в заголовке соединение.

MC: m/z=334,9 (M+1).

Стадия E: Трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамат

К смеси (3R,5R и 3S,5S)-3-азидо-5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (6,14 г, 18,4 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (4,81 г, 22,0 ммоль) в EtOH (160 мл) добавляют 10% палладий-на-угле (0,98 г, 0,92 ммоль) и полученную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (примерно 1 атм, 101325 Па) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывая EtOH, и фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0 до 60:40, получая рацемический продукт. Разделение энантиомеров осуществляют, используя ВЭЖХ на колонке Chiralcel® AD, элюируя смесью EtOH:гексаны:Et_2NH - 60:40:0,04, получая

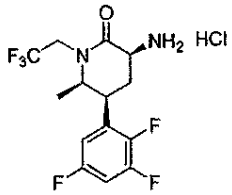
трет-бутил [(3R,5R)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамат в виде первого основного пика, и трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамат, указанное в заголовке соединение, в виде второго основного пика. МС: m/z=431,0 (M+Na).

Стадия F: Гидрохлорид (3S,5S)-3-амино-5-(2,3-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-он

Раствор трет-бутил [(3S,5S)-5-(2,3-дифторфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]карбамата (1,50 г, 3,67 ммоль) в EtOAc (30 мл) при 0°C насыщают газообразной HCl и выдерживают в течение 30 мин. Полученную смесь концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. МС:m/z=309,0 (M+1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,29-7,17 (м, 3H), 4,36-4,25 (м, 2H), 4,12 (д, кв., 1H, J=15,l, 9,3 Гц), 3,84 (м, 1H), 3,75 (ддд, 1H, J=12,0, 5,4, 1,7 Гц), 3,64 (т, 1H, J=11, 6 Гц), 2,46 (м, 1H), 2,37 (кв., 1H, J=12,2 Гц).

Промежуточное соединение 14.



Гидрохлорид (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она

Стадия A: 5-бром-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-он

К перемешиваемой смеси 3-бром-6-гидрокси-2-метилпиридина (25,0 г, 133 ммоль) и карбоната цезия (52,0 г, 160 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) добавляют 2,2,2-трифторэтилтрифлат (40,1 г, 173 ммоль), и полученную смесь нагревают при 50°C в течение 4 ч и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют и полученный фильтрат концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0 до 60:40, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=269,9 (M+l).

Стадия B: 6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиридин-2(1H)-он

Аргон барботируют через перемешиваемый раствор 5-бром-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2(1H)-она (9,43 г, 34,9 ммоль) в ТГФ (280 мл) в течение 15 мин. К полученному раствору добавляют 2,3,5-трифторфенилбороновую кислоту (12,3 г, 69,8 ммоль), затем фторид цезия (10,6 г, 69,8 ммоль), и наконец, бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (892 мг, 1,75 ммоль), и аргон барботируют через смесь в течение 5 мин после каждого из добавлений. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин и затем разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и EtOAc (600 мл). Полученный органический слой удаляют, и водную фазу экстрагируют далее EtOAc (300 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 0:100, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=322,0 (M+1).

Стадия C: (5S,6R и 5R,6S)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-он

Смесь 6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиридин-2(1H)-она (3,73 г, 11,6 ммоль) и оксида платины(IV) (659 мг, 2,90 ммоль) в MeOH (200 мл) встряхивают в аппарате гидрирования Парра в атмосфере водорода (приблизительно 45 psi, 310264 Па) в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают MeOH и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:Et_2O - 100:0 до 0:100, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=326,0 (M+1).

Стадия D: (5S,6R и 5R,6S)-3-азидо-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-он

К перемешиваемому раствору литий бис(триметилсилил)амида (1,0 М в ТГФ, 36 мл, 36 ммоль) в ТГФ (180 мл) при -78°C добавляют по каплям холодный (-78°C) раствор (5S,6R и 5R,6S)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она (9,68 г, 29,8 ммоль) в ТГФ (100+20 мл), поддерживая внутреннюю температуру полученной реакционной смеси ниже -65°C. Полученную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют холодный (-78°C) раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (11,97 г, 38,7 ммоль) в ТГФ (100 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 45 мин, затем добавляют AcOH (7,8 мл, 140 ммоль). Полученную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и выли-

вают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (750 мл) и полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2×750 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:Et_2O - 100:0 до 0:100, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=367,l (M+1).

Стадия E: Трет-бутил [(5S,6R и 5R,6S)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат

К смеси (5S,6R и 5R,6S)-3-азидо-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она (1,80 г, 4,91 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,18 г, 5,41 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют 10% палладий-на-угле (200 мг, 0,19 ммоль), и полученную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (приблизительно 1 атм, 101325 Па) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывая EtOH и фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 30:70, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=463,2 (M+Na).

Стадия F: Трет-бутил [(35,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат

К перемешиваемому раствору трет-бутил [(5S,6R и 5R,6S)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамата (4,90 г, 11,1 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляют карбонат калия (3,84 г, 27,8 ммоль) и полученную смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляют охлаждатся до комнатной температуры и концентрируют в вакууме до объема примерно 30 мл. Сконцентрированную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (75 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×125 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 0:100, получая рацемический продукт. Разделение энантиомеров осуществляют с помощью ВЭЖХ на колонке Chiralcel® AD, элюируя EtOH: гексаны:Et_2NH - 80:20:0,02, получая трет-бутил [(3R,5R,6S)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат в виде первого основного пика, и трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил) пиперидин-3-ил] карбамат, указанное в заголовке соединение, в виде второго основного пика.

МС: m/z=463,2 (M+Na).

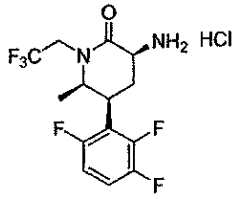
Стадия G: Гидрохлорид (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она

Раствор трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамата (402 мг, 0,913 ммоль) в EtOAc (10 мл) насыщают газообразной HCl и оставляют на 30 мин. Полученную смесь концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=341,0 (M+1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 4,78 (д, кв., 1H, J=15,4, 9,3 Гц), 4,26 (дд, 1H, J=12,l, 6,7 Гц), 4,08-4,00 (м, 2H), 3,73 (дкв., 1H, J=15,4, 8,8 Гц), 2,57 (кв., 1H, J=12,5 Гц), 2,36 (ддд, 1H, J=12,5, 6,6, 2,0 Гц), 1,07 (д, 3H, J=6,6 Гц).

Промежуточное соединение 15.



Гидрохлорид (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-она

Стадия A: (5S,SR и 5R,6S)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-он

Практически по способу, раскрытому в разделе промежуточное соединение 14, но используя 2,3,6-трифторфенилбороновую кислоту вместо 2,3,5-трифторфенилбороновой кислоты, получают указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=326,0 (M+1).

Стадия B: (3S,5S,6R и 3R,5R,6S)-3-азидо-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-он

К перемешиваемому раствору литий бис(триметилсилил)амида (1,0 М в ТГФ, 4,80 мл, 4,80 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляют по каплям холодный (-78°C) раствор (5S,6R и 5R,6S)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-она (1,30 г, 4,00 ммоль) в ТГФ (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C. Полученную смесь перемешивают при темпе-

ратуре -78°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляют холодный (-78°C) раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (1,61 г, 5,20 ммоль) в ТГФ (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 65°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 30 мин, затем добавляют AcOH (1,05 мл, 18,4 ммоль). Полученную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 20:80, получая диастереоизомерные азидные продукты, (3R,5S,6R и 3S,5R,6S)-3-азидо-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-он, который элюируется вторым, и указанное в заголовке соединение, которое элюируется первым.

МС: m/z=367,1 (M+1).

Стадия C: Трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат

К раствору (3S,5S,6R и 3R,5R,6S)-3-азидо-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она (280 мг, 0,764 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (217 мг, 0,994 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют 10% палладий-на-угле (25 мг, 0,024 ммоль) и полученную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (примерно. 1 атм, 10325 Па) в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывая EtOH, и полученный фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырое твердое вещество. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке, осуществляя градиентное элюирование гексаны : EtOAc -100:0 до 30:70, получая указанное в заголовке соединение в виде рацемата. Разделение энантиомеров осуществляют, используя SFC (сверхкритическую флюидную хроматографию) на колонке ChiralTech IC, элюируя CO_2:MeOH:CH_3CN - 90:6,6:3,3, получая трет-бутил [(3R,5R,6S)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат в виде первого основного пика, и трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамат, указанное в заголовке соединение, в виде второго основного пика.

МС: m/z=463,2 (M+Na).

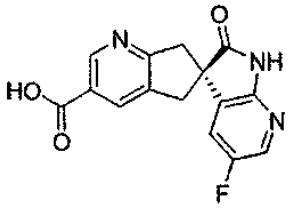
Стадия D: Гидрохлорид (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-она

Раствор трет-бутил [(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]карбамата (122 мг, 0,277 ммоль) в EtOAc (10 мл) насыщают газообразной HCl и выдерживают в течение 30 мин. Полученную смесь концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=341,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (кв.д, 1H, J=9,3, 4,9 Гц), 7,05 (тдд, 1H, J=9,8, 3,7, 2,2 Гц), 4,78 (дкв., 1H, J=15,4, 9,3 Гц), 4,22 (дд, 1H, J=12,2, 6,6 Гц), 4,06 (ддд, 1H, J=13,3, 4,5, 2,7 Гц), 3,97 (м, 1H), 3,73 (дкв., 1H, J=15,4, 8,8 Гц), 2,91 (кв.т, 1H, J=12,7, 3,1 Гц), 2,36 (ддд, 1H, J=12,7, 6,4, 2,0 Гц), 1,22 (д, 3H, J=6,6 Гц).

Промежуточное соединение 34.



(6S)-5'-фтор-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота

Стадия A: Этил (6S)-5' -бром-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

К раствору (6S)-5'-бром-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 3) (6,00 г, 16,7 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (2,22 мл, 41,6 ммоль) и полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и объем уменьшают до около 80 мл при пониженном давлении. Оставшуюся смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:MeOH -100:0 до 90:10, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=389,9 (M+1).

Стадия B: Этил [(6S)-5'-бром-2'-оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

К раствору этил (6S)-5'-бром-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b] пиридин]-3-карбоксилата (3,00 г, 7,73 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (1,29 мл, 9,28 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин, затем по каплям добавляют 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,64 мл, 9,27 ммоль). Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:EtOAc - 100:0 до 50:50, получая указанное в заголовке соединение.

МС: m/z=520,3 (M+1).

Стадия C: Этил (6S)-2'-оксо-5'-(трибутилстаннил)-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

Перемешиваемую смесь этил (6S)-5'-бром-2'-оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b)пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (1,80 г, 3,47 ммоль), бис(трибутилолова) (10,1 г, 17,4 ммоль) и тетракистрифенилфосфин)палладий(0) (401 мг, 0,347 ммоль) в толуоле (25 мл) нагревают при 100°C в атмосфере аргона в течение 4 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разделяют между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование гексаны:EtOAc - 100:0 до 50:50, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=730,7 (M+1).

Стадия D: Этил (6S)-5' -фтор-2' -оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

Перемешиваемую смесь этил (6S)-2'-оксо-5'-(трибутилстаннил)-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (1,00 г, 1,37 ммоль), бикарбоната натрия (231 мг, 2,74 ммоль), оксида серебра(I) (32 мг, 0,137 ммоль), бис(тетрафторбората) N-хлорметил-N'- фтортриэтилендиаммония (972 мг, 2,74 ммоль), трифторметансульфоната натрия (236 мг, 1,37 ммоль) и метанола (0,278 мл, 6,86 ммоль) в ацетоне (50 мл) в запаянной ампуле нагревают при 65°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:EtOAc -100:0 до 50:50, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=458,4 (M+1)

Стадия E: Этил (6S)-5'-фтор-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилат

Раствор этил (6S)-5'-фтор-2'-оксо-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (300 мг, 0,656 ммоль) в MeOH (15 мл) насыщают газообразной HCl и оставляют на 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют досуха в вакууме.

Остаток растворяют в MeOH (10 мл), добавляют этилендиамин (0,044 мл, 0,656 ммоль) и pH полученного раствора доводят до pH 10, добавляя 1 н гидроксид натрия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, выливают в воду (20 мл) и экстрагируют $CHCl_3$ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме. Сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:MeOH - 100:0 до 90:10, получая указанное в заголовке соединение, которое содержит некоторое количество соответствующего метилового эфира.

МС: m/z=328,2 (M+1).

Стадия F: (6S)-5'-фтор-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота

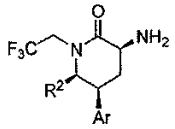
К раствору этил (6S)-5'-фтор-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклоопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксилата (200 мг, 0,611 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (1 мл) добавляют 1 н гидроксид лития (0,733 мл, 0,733 ммоль), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Полученную реакционную смесь подкисляют до pH 4, добавляя 1 н хлористоводородную кислоту, и концентрируют досуха в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. МС: m/z=300,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,21 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,78 (дд, 1H, J=7,8, 2,7 Гц), 3,87-

3,78 (м, 2Н), 3,72 (д, 1Н, J=17,3 Гц), 3,61 (д, 1Н, J=17,6 Гц).

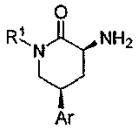
Промежуточные соединения, представленные в следующих таблицах, получены способами, аналогичными способам получения вышеуказанных промежуточных соединений, как раскрыто или получено в результате аналогичных превращений с модификациями, известными специалистам в данной области. Необходимые исходные материалы, которые были раскрыты в описании, коммерчески доступны, известны из литературы или легко синтезируются специалистами в данной области. В некоторых случаях применяют простую стратегию введения защитных групп. В некоторых случаях, соответствующие экспериментальные процедуры указаны в таблицах.

Таблица 1



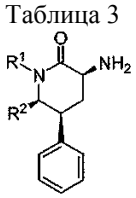
Промежуточное соединение	R^2	Ar	МС (М+1)	Соотв. процедуры
16	Н	2,3,5-трифторфенил	327,0	Int. 13
17	Н	2-хлор-6-фторфенил	324,9	Int. 13
18	Н	2,6-дихлорфенил	341,0	Int. 13
19	Н	2,3-дихлорфенил	341,0	Int. 13
20	Н	2,3,6-трифторфенил	326,9	Int. 13
21	Ме	2,3,5,6-тетрафторфенил	359,0	Int. 14
22	Ме	3-фтор-2-метилфенил	319,1	Int. 14
23	Ме	2-хлорфенил	321,2	Int. 6
24	Ме	3-метилфенил	301,2	Int. 6

Таблица 2



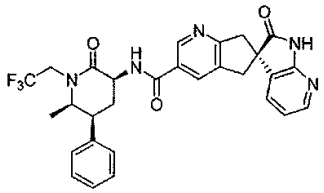
Промежуточное соединение	R^1	Ar	Мс (М+1)	Соотв. процедуры
25	2,2,2-трифторэтил	2-фторфенил	291,1	Int. 7
26	циклобутилметил	2-фторфенил	277,2	Int. 7
27	циклобутилметил	2,3-дифторфенил	295,2	Int. 7
28	изопропил	2-фторфенил	251,2	Int. 7

Таблица 3



Промежуточное соединение	R^1	R^2	МС(М+1)	Соотв. процедуры
29	циклопропилметил	метил	259,3	Int. 10
30	[1-(трифторметил)циклопропил]-метил	метил	327,2	Int. 10
31	2,2-дифторэтил	метил	269,3	Int. 10
32	[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил	метил	259,2	Int. 10
33	[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил	метил	295,2	Int. 10

Пример 1.

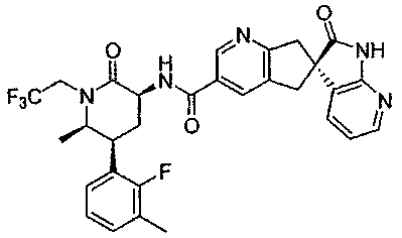


(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин1-3-карбоксамид

(Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (1,89 г, 4,28 ммоль) добавляют к раствору (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 1) (1,10 г, 3,92 ммоль), гидрохлорида (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (раскрытого в разделе промежуточное соединение 4) (1,15 г, 3,56 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (3,11 мл, 17,8 ммоль) в ДМФ (40 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают, используя флеш-хроматографию на колонке с силикагелем, элюируя вначале гексанами, затем доводя до 100% EtOAc перед переходом к 5% MeOH в EtOAc, получая указанное в заголовке соединение в виде аморфного твердого вещества, которое далее очищают, используя следующую процедуру кристаллизации. Раствор аморфного продукта в минимальном количестве метанола, необходимом для растворения, разбавляют 10 объемами воды, и в полученную суспензию вводят кристаллический продукт и перемешивают при 23°C в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в потоке азота, получая указанное в заголовке соединение в виде кристаллического твердого вещества. HRMC: m/z=550,2068, рассчитано m/z=550,2061 для $C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H, J=5,4, 1,5 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,37 (м, 3H), 7,29 (т, 1H, J=7,3 Гц), 7,21 (д, 2H, J=7,3 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=7,3, 1,2 Гц), 6,89 (дд, 1H, J=7,3, 5,4 Гц), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,53 (дт, 1H, J=10,7, 6,6 Гц), 3,94 (р, 1H, J=5,9 Гц), 3,78 (д, 1H, J=17,1 Гц), 3,67 (д, 1H, J=16,4 Гц), 3,65 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 1H), 3,28 (д, 1H, J=17,1 Гц), 3,17 (д, 1H, J=16,6 Гц), 2,79 (м, 1H),2,58(кв, 1H, J=12,7 Гц), 1,07 (д, 3H, J=6,6 Гц).

Пример 2.

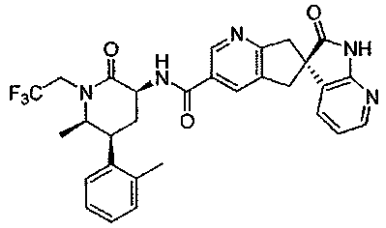


(6S)-N-(3S,5S,6R)-5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид

(Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (239 мг, 0,416 ммоль) добавляют к раствору (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 1) (140 мг, 0,499 ммоль), гидрохлорида (3S,5S,6R)-3-амино-5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (раскрытому в разделе промежуточное соединение 5) (147 мг, 0,416 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,363 мл, 2,08 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищают, используя ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя вначале 5% ацетонитрилом в воде (0,1% TFA используют в качестве модификатора), доводя до 95% ацетонитрила в воде. Искомые фракции разделяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение. HRMC: m/z=582,2134, рассчитано m/z=582,2123 для $C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H, J=5,4, 1,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,27 (скрытый м, 1H), 7,29 (т, 1H, J=7,3 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=7,3, 1,5 Гц), 7,03 (т, 1H, J=7,8 Гц), 6,98 (т, 1H, J=6,8 Гц), 6,89 (дд, 1H, J=7,3, 5,1 Гц), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,55 (дт, 1H, J=11,5, 5,8 Гц), 4,09 (р, 1H, J=5,8 Гц), 3,94 (дт, 1H, J=13,4, 3,2 Гц), 3,78 (д, 1H, J=17,3 Гц), 3,67 (д, J=16,4 Гц), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,28 (д, 1H, J=17,3 Гц), 3,18 (д, 1H, J=16,4 Гц), 2,75 (м, 1H), 2,57 (кв., 1H, J=12,5 Гц), 2,30 (с, 3H), 1,08 (д, 3H, J=6,6 Гц).

Пример 3.

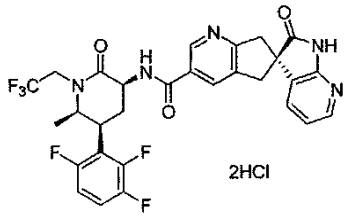


(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-5-(2-метилфенил)-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид

Гидрохлорид N^1-((этилимино)метилен)-N^3,N^3-диметилпропан-1,3-диамина (0,10 г, 0,53 ммоль) добавляют к раствору (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро(циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 1) (111 мг, 0,39 ммоль), гидрохлорида (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-5-(2-метилфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (раскрытого в разделе промежуточное соединение 6) (127 мг, 0,38 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (HOAt, 15 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (0,16 мл, 0,91 ммоль) в ДМФ (3 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разделяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают, используя флеш-хроматографию на колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование 1% метанол → 7% метанол/дихлорметан, получая указанное в заголовке соединение. HRMC: m/z=564,2219 (M+1), рассчитано m/z=564,2234 для $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H, J=5,0, 1,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,30 (д, 1H, J=5,0 Гц), 7,20 (м, 3H), 7,12 (м, 2H), 6,89 (дд, 1H, J=7,5, 5,0 Гц), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,68 (д, 1H, J=16,5 Гц), 3,31-3,23 (м, 2H), 3,17 (д, 1H, J=16,5 Гц), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,11 (д, 3H, J=6,5 Гц).

Пример 4.

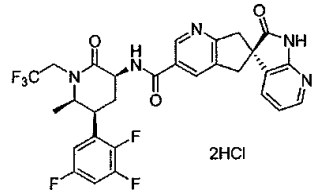


Дигидрохлорид (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамида

К перемешиваемой смеси (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты (раскрытой в разделе промежуточное соединение 1) (264 мг, 0,939 ммоль), гидрохлорида (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-она (раскрытого в разделе промежуточное соединение 15) (295 мг, 0,782 ммоль), HOBT (144 мг, 0,939 ммоль) и EDC (180 мг, 0,939 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,34 мл, 1,96 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь затем выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагируют EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, осуществляя градиентное элюирование CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH - 100:0:0 до 90:10:0,1, получая продукт, который обрабатывают HCl в EtOAc при 0°C, получая указанное в заголовке соединение. HRMC: m/z=604,1783 (M+1), рассчитано m/z=604,1778 для $C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,09 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,18 (дд, 1H, J=5, 9, 1,5 Гц), 7,89 (дд, 1H, J=7,3, 1,5 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,23 (дд, 1H, J=7,3, 5,9 Гц), 7,03 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,61 (дд, 1H, J=11,5, 6,6 Гц), 4,05 (дд, 1H, J=13,8, 2,8 Гц), 3,96 (м, 1H), 3,84 (д, 1H, J=18, 6 Гц), 3,76 (д, 1H, J=18,6 Гц), 3,73 (д, 1H, J=17,3 Гц), 3,72 (м, 1H), 3,61 (д, 1H, J=17,3 Гц), 3,22 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,34 (д, 3H, J=6,6 Гц).

Пример 5.

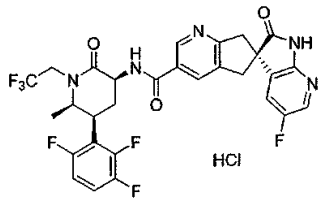


Дигидрохлорид (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамида

Практически по способу, раскрытому в примере 4, но используя гидрохлорид (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,5-трифторфенил)пиперидин-2-она (раскрытый в разделе промежуточное соединение 14) вместо гидрохлорида (3S,5S,6R)-3-амино-6-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-2-она, получают указанное в заголовке соединение. HRMC: m/z=604,1778 (M+1), рассчитано m/z=604,1778 для $C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,22 (дд, 1H, J=6,l, 1,2 Гц), 8,13 (дд, 1H, J=7,3, 1,2 Гц), 7,37 (дд, 1H, J=7,3, 6,1 Гц), 7,16 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,67 (дд, 1H, J=11,5, 7,1 Гц), 4,06 (м, 1H), 4,01 (д, 1H, J=14,2 Гц), 3,90 (с, 2H), 3,79 (д, 1H, J=18,3 Гц), 3,73 (м, 1H), 3,69 (д, 1H, J=16,6 Гц), 2,89 (кв., 1H, J=12,5 Гц), 2,28 (м, 1H), 1,20 (д, 3H, J=6,4 Гц).

Пример 33.



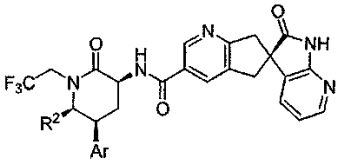
Гидрохлорид (6S)-5'-фтор-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил]-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамида

Практически по способу, раскрытому в примере 4, но используя (6S)-5'-фтор-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновую кислоту (раскрытую в разделе промежуточное соединение 34) вместо (6S)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновой кислоты, получают указанное в заголовке соединение. HRMC: m/z=622,1673 (M+1), рассчитано m/z=622,1684 для $C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H, J=7,8, 2,4 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,61 (дд, 1H, J=11,7, 6,8 Гц), 4,05 (д, 1H, J=13,7 Гц), 3,95 (м, 1H), 3,83 (д, 1H, J=18,6 Гц), 3,78-3,67 (м, 3H), 3,59 (д, 1H, J=17,3 Гц), 3,21 (кв., 1H, J=12,7 Гц), 2,38 (м, 1H), 1,34 (д, 3H, J=6,6 Гц).

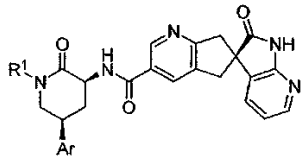
Соединения примеров, представленные в следующих таблицах, получают способами, аналогичными способам вышепредставленных примеров, как раскрыто, или получают в результате аналогичных превращений с модификациями, которые известны специалистам в данной области. Раскрытые в описании исходные материалы коммерчески доступны, известны из литературы, или их легко могут синтезировать специалисты в данной области. В некоторых случаях использованы эффективные стратегии введения защитных групп.

Таблица 4



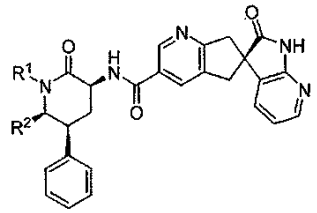
Пример	R^2	Ar	HRMS (M+1)	Рассчит. m/z (M+1)
6	H	2-фторфенил	554,1809	554,1810
7	Me	2-хлорфенил	584,1689	584,1671
8	Me	3-метилфенил	564,2219	564,2217
9	H	2,3-дифторфенил	572,1738	572,1716
10	H	2,3,5-трифторфенил	590,1635	590,1621
11	H	2-хлор-6-фторфенил	588,1428	588,1420
12	H	2,6-дихлорфенил	604,1106	604,1125
13	H	2,3-дихлорфенил	604,1123	604,1125
14	H	2,3,6-трифторфенил	590,1621	590,1621
15	Me	2,3,5,6-тетрафторфенил	622,1681	622,1684
16	Me	3-фтор-2-метилфенил	582,2123	582,2123

Таблица 5



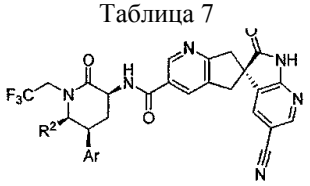
Пример	R^1	Ar	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
17	Циклобутилметил	2,3-дифторфенил	558,2330	558,2311
18	2-метилпропил	2-фторфенил	528,2408	528,2405
19	циклобутилметил	2-фторфенил	540,2400	540,2405
20	изопропил	2-фторфенил	514,2265	514,2249
21	(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил	2,3-дифторфенил	602,1822	602,1821

Таблица 6



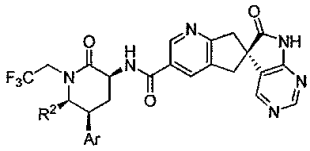
Пример	R^1	R^2	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
22	3,3,3-трифторпропил	метил	564,2225	564,2217
23	2-метилпропил	метил	524,2676	524,2666
24	(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил	метил	580,2169	580,2166
25	циклопропилметил	метил	522,2503	522,2500
26	[1-(трифторметил)циклопропил]метил	метил	590,2395	590,2374
27	2,2-дифторэтил	метил	532,2175	532,2155
28	[2,2-дифторциклопропил]метил, изомер A	метил	558,2323	558,2311
29	[2,2-дифторциклопропил]метил, изомер B	метил	558,2315	558,2311

Таблица 7



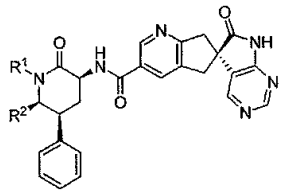
Пример	R^1	Ar	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
30	Me	Фенил	575,2023	575,2013
34	Me	2,3,5-трифторфенил	629,1721	629,1730
35	Me	2,3,6-трифторфенил	629,1716	629,1730
36	Me	2,3,5,6-тетрафторфенил	647,1617	647,1636

Таблица 8



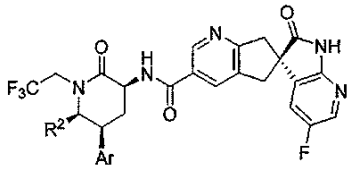
Пример	R^2	Ar	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
31	Me	Фенил	551,2016	551,2013

Таблица 9



Пример	R^1	R^2	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
32	[1-(трифторметил)циклопропил]метил	метил	591,2334	591,2326

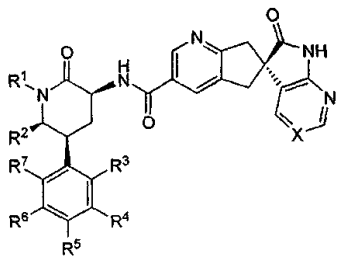
Таблица 10



Пример	R^2	Ar	HRMS (MM+1)	Рассчит. m/z (M+1)
37	Me	Фенил	568,1975	568,1966
38	Me	2,3,5,6-тетрафторфенил	640,1579	640,1589

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X выбирают из -C(R^8)= или -N=, где R^8 представляет собой водород, F или CN;

R^1 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, циклопропилметила, циклобутилметила и [1-(трифторметил)циклопропил]метила, каждый из которых необязательно замещен одним или более из заместителей, если допускают валентности, независимо выбранных из группы, состоящей из F и гидрокси;

R^2 выбирают из водорода и метила;

если R^2 представляет собой водород, тогда

R^3 выбирают из водорода, F или Cl;

R^4 выбирают из водорода, F или Cl;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбирают из водорода или F и

R^7 выбирают из водорода, F или Cl;

при условии, что по меньшей мере два из R^3, R^4, R^6 и R^7 должны представлять собой F или Cl, если только R^3 не представляет собой F, и в этом случае R^4, R^6 и R^7 все могут представлять собой водород; и если R^4 представляет собой Cl, тогда R^7 не может представлять собой Cl;

если R^2 представляет собой метил, тогда

R^3 выбирают из водорода, метила, F, Cl или Br,

R^4 выбирают из водорода, метила, F или Cl;

R^5 выбирают из водорода или F;

R^6 выбирают из водорода или F и

R^7 выбирают из водорода, метила, F или Cl;

при условии, что если R^5 представляет собой F, тогда по меньшей мере три из R^3, R^4, R^6 и R^7 должны представлять собой F; и если R^4 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может представлять собой метил или Cl.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N=.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH=.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -C(CN)=.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -C(F)=.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-4}алкил, необязательно замещенный 1-3 F или гидрокси или и тем, и другим.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбирают из изопропила, 2,2,2-трифторэтила, 2,2-дифторэтила, 2-метилпропила, 3,3,3-трифторпропила и 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 2,2,2-трифторэтил.

9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере два из R^3, R^4, R^6 и R^7 представляют собой F или Cl, при условии, что если R^4 представляет собой Cl, тогда R^7 не может представлять собой Cl.

11. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой F и R^4, R^6 и R^7 представляют собой водород.

12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метил.

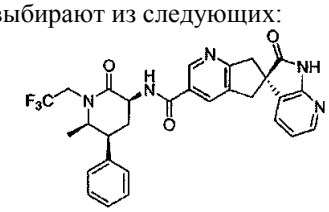
13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой F и по меньшей мере три из R^3, R^4, R^6 и R^7 представляют собой F.

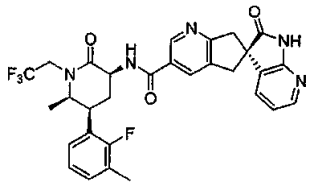
14. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой во-

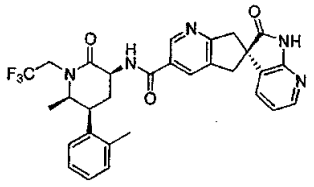
дород и, если R^4 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может представлять собой метил или Cl.

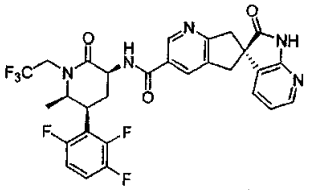
15. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбирают из водорода, метила, F или Cl; R^4 выбирают из водорода, метила, F или Cl; R^5 представляет собой водород; R^6 выбирают из водорода или F; и R^7 выбирают из водорода, метила, F или Cl; при условии, что если R_4 представляет собой метил или Cl, тогда R^7 не может представлять собой метил или Cl.

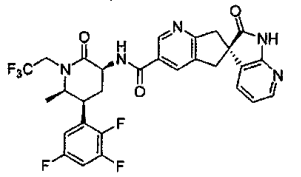
16. Соединение по п.1, которое выбирают из следующих:

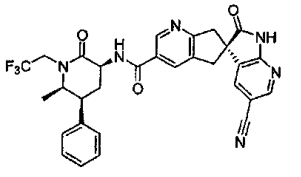


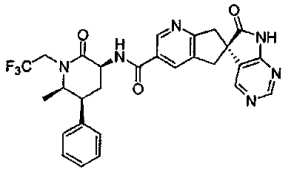


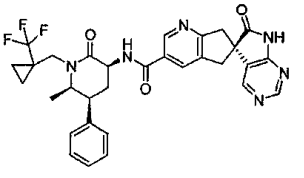


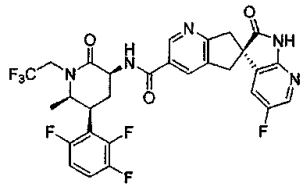


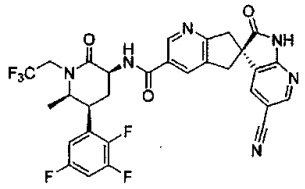


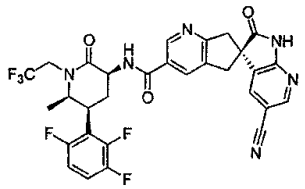


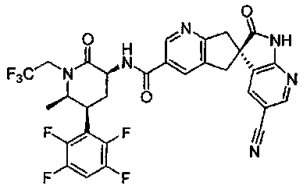


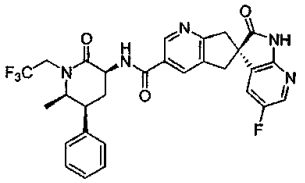


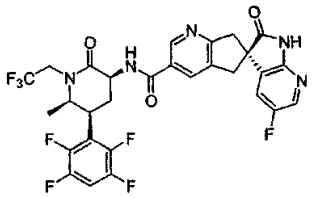


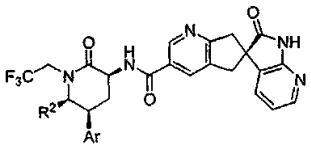




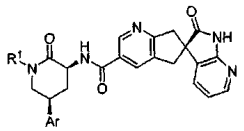




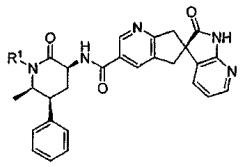




R^2	Ar
H	2-фторфенил
Me	2-хлорфенил
Me	3-метилфенил
H	2,3-дифторфенил
H	2,3,5-трифторфенил
H	2-хлор-6-фторфенил
H	2,6-дихлорфенил
H	2,3-дихлорфенил
H	2,3,6-трифторфенил
Me	2,3,5,6-тетрафторфенил
Me	3-фтор-2-метилфенил



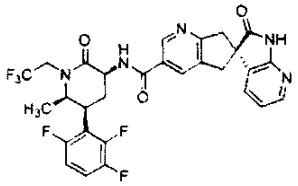
R^1	Ar
циклобутилметил	2,3-дифторфенил
2-метилпропил	2-фторфенил
циклобутилметил	2-фторфенил
изопропил	2-фторфенил
(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил	2,3-дифторфенил



R^1
3,3,3-трифторпропил
2-метилпропил
(2S)-3,3,3-трифтор-1-гидроксипропил
циклопропилметил
[1-(трифторметил)циклопропил]метил
2,2-дифторэтил
[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил
[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил

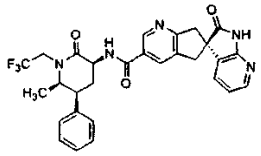
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и инертный носитель.

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-18 для изготовления лекарственного средства для лечения головной боли.

21. Применение по п.20, где указанная головная боль представляет собой мигрень.

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