

Область изобретения

Данное изобретение относится к триамид-замещенным гетеробикарбоническим соединениям. Эти соединения являются ингибиторами микросомального белка, переносящего триглицериды, (МТР) и/или ингибиторами секреции аполипопротеина В (Аро В), и эффективны при лечении ожирения и связанных с ним заболеваний. Эти соединения также эффективны для профилактики и лечения атеросклероза и его клинических последствий, для снижения уровня липидов сыворотки, и для профилактики и лечения связанных с ним заболеваний. Данное изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения ожирения, атеросклероза и родственных заболеваний и/или состояний с помощью указанных соединений, либо как таковых, либо в сочетании с другими лекарственными средствами, включая агенты, снижающие уровень липидов. Кроме того, данное изобретение относится к некоторым способам и к связанным с ними промежуточным соединениям, которые используются для получения соединений по данному изобретению.

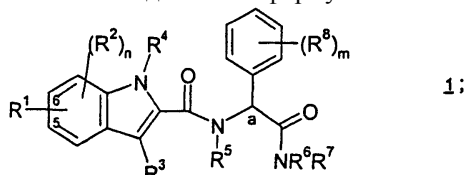
Предпосылки изобретения

Микросомальные белки, переносящие триглицериды, катализируют транспорт триглицерида, холестерилового эфира и фосфолипидов, и входят в состав комплекса липопротеинов, содержащих Аро В, биомолекул, которые способствуют образованию атеросклеротических бляшек, в качестве предполагаемого медиатора. Более конкретно, внутриклеточное (просвет микросомальной фракции) и тканевое (печень и кишечник) распределение МТР наводит на мысль о том, что в комплексе липопротеинов плазмы МТР играет роль сайтов сборки липопротеинов плазмы. Способность МТР катализировать транспорт триглицеридов между мембранами согласуется с этим предположением и означает, что МТР может катализировать транспорт триглицеридов от места их синтеза на мембране эндоплазматического ретикулюма к образующимся липопротеиновым частицам в просвете эндоплазматического ретикулюма.

Таким образом, соединения, которые ингибируют МТР и/или же ингибируют секрецию Аро В, эффективны при лечении атеросклероза и других состояний, с ним связанных. Такие соединения также эффективны при лечении других заболеваний или состояний, при которых ингибирование МТР и/или секреции Аро В может снизить уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке. Такие состояния могут включать в себя, например, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, панкреатит и ожирение; и гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и гиперлипидемию, связанные с панкреатитом, ожирением и диабетом. Более подробное описание см., например, в Wetterau et al., Science, 258, 999-1001, (1992), Wetterau et al., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986), в публикации европейской патентной заявки N 0584446 A2 и 0643057 A1, последние относятся к некоторым соединениям, которые эффективны в качестве ингибиторов МТР. Другие примеры ингибиторов МТР могут быть найдены, например, в патентах США 5712279, 5741804, 5968950, 6066653 и 6121283; в публикациях международных патентных заявок РСТ WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 99/3-3800 и WO 00/05201; и в публикациях европейских патентных заявок EP 584446 и EP 643057.

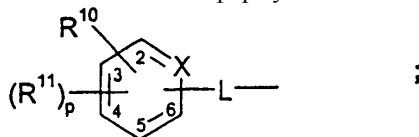
Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы 1



или к их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ является заместителем в 5 или 6 положении формулы 1 и имеет структуру

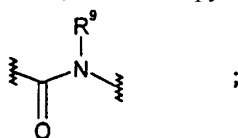


m равно целому числу от 0 до 5;

n равно целому числу от 0 до 3;

p равно целому числу от 0 до 3;

L представляет собой -C(O)N(R⁹)-, то есть, L имеет структуру



X представляет собой N или C(R^c);

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁶, каждый независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидроксид, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкокси (C₁-C₆)алкила, моно-, ди- или тригалоген (C₂-C₆)алкила,

перфтор (C₂-C₄)алкила, трифторметила, трифторметил (C₁-C₅)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкокси, трифторметил(C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(CR^aR^b)_q-, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкиламино-, (C₁-C₆)диалкиламино-, амино(C₁-C₆)алкила-, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴-, -C(O)NR^aR¹⁴-, -NR¹⁴C(O)R¹⁵-, NR¹⁴OR¹⁵-, -CH=NOR¹⁵-, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵-, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵-, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -C(O)OR¹⁵-, -OC(O)R¹⁵-, -SO₂NR^aR¹⁴-, -S(O)_jR¹⁵ или -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R^c представляет собой H или R¹¹;

каждое q независимо равно целому числу от 0 до 6;

каждое j независимо равно 0, 1 или 2;

R³ представляет собой H, галоген, (C₁-C₆)алкил, или моно-, ди- или тригалоген(C₁-C₆)алкил;

R⁴ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iR¹⁵-, -SO₂R¹⁵ или -(CR^aR^b)_q-фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R¹⁶;

каждое g независимо равно целому числу от 2 до 5;

каждое t независимо равно целому числу от 1 до 6;

R⁵, R⁶ и R⁹, каждый, независимо, представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

R⁷ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z¹- или пиридил-Z¹-, где фенильная или пиридильная группы необязательно замещены от одного до пяти независимо выбранными R¹²;

Z¹ представляет собой -SO₂- или -(CR^aR^b)_v-;

v независимо равно целому числу от 1 до 6;

R¹⁰ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z²- или пиридил-Z²-, где фенильная или пиридильная группы необязательно замещены от одного до пяти независимо выбранными R¹³;

Z² представляет собой -S(O)_j-, -O-, -(CR^aR^b)_w- или -(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-;

w независимо равно целому числу от 1 до 6;

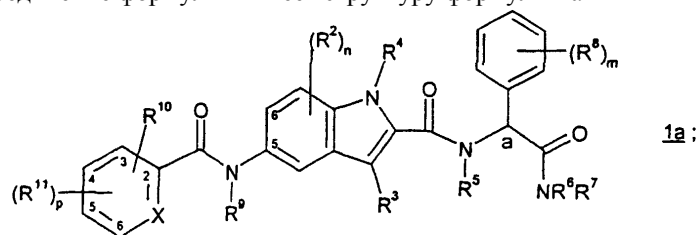
каждое k независимо равно 0 или 1;

каждый R¹⁴ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_iR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

каждый R¹⁵ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, трифторметил, трифторметил (C₁-C₅)алкил, где алкильные части вышеуказанных групп R¹⁵ необязательно независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, amino, гидроксид, галогена, циано, нитро, трифторметила и трифторметоксид;

и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкенил» или «алкинил», содержащий группу CH₃ (метил), CH₂ (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO₂, или присоединена к атому N, O или S, необязательно несет на указанной метильной, метиленовой или метиновой группе заместитель, выбранный из группы, включающей галоген, -OR^a, -SR^a и -NR^aR^b.

В одном из воплощений данного изобретения, L присоединен во 2 положении R¹ и в 5 положении формулы 1, то есть, соединение формулы 1 имеет структуру формулы 1a



В еще одном воплощении данного изобретения, L присоединен во 2 положении R¹ и в 5 положении формулы 1, и R¹⁰ присоединен в 3' положении.

В еще одном воплощении данного изобретения, L присоединен в 3 положении R¹ и в 5 положении формулы 1. В другом воплощении данного изобретения, L присоединен в 3 положении R¹ и в 5 положении формулы 1, и X представляет собой N. Еще в одном воплощении изобретения, L присоединен в 3 положении R¹ и в 5 положении формулы 1, X представляет собой N, и R¹⁰ присоединен во 2 положении R¹. В других воплощениях данного изобретения, присоединение L к R¹ выбрано из 3, 4, 5 или 6 положений, и присоединение L к соединению формулы 1 выбрано из 5 положения или 6 положения.

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой C(R^c).

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой C(R^c), m равно 0, n равно 0 и p равно 0 или 1.

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой C(R^c), m равно 0, n равно 0 и p равно 0 или 1, и R¹⁰ представляет собой фенил-Z²-, присоединенный в 3 положении R¹, где группа фенил R¹⁰ необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R¹³.

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой $C(R^c)$, m равно 0, n равно 0 и p равно 0 или 1, и R^{10} представляет собой фенил, присоединенный в 3 положении R^1 , где группа фенил R^{10} необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{13} .

В еще одном воплощении данного изобретения, R^7 представляет собой фенил- Z^1 , где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{12} . В предпочтительном воплощении данного изобретения Z^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_v-$, и в более предпочтительном воплощении Z^1 представляет собой метилен, то есть, $-CH_2-$.

В еще одном воплощении данного изобретения, R^4 , R^5 , R^6 и R^9 , каждый, независимо, выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, $-(CR^aR^b)_dO(C_1-C_6)$ алкил или $-(CR^aR^b)_fR^{15}$.

В еще одном воплощении данного изобретения, каждый R^{12} независимо выбран из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкила, трифторметила, трифторметил (C_1-C_5) алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио и гидрокси (C_1-C_6) алкила.

В еще одном воплощении данного изобретения каждый R^{13} независимо выбран из галогена, гидрокси, amino, циано, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкила, трифторметила, трифторметил (C_1-C_5) алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, гидрокси (C_1-C_6) алкила, $-C(O)OR^{15}$ и $-NR^{14}C(O)R^{15}$; где R^{14} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил; и где R^{15} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В еще одном воплощении данного изобретения R^{10} представляет собой фенил, присоединенный в 3 положении R^1 , где фенильная часть R^{10} необязательно замещена одним R^{13} . В предпочтительном воплощении, R^{10} и R^1 оба представляют собой фенил, так что R^1 и R^{10} вместе образуют 1,1'-бифенильную группу, где R^{10} включает 1'-6' положения группы бифенила, и R^{13} является заместителем в 4' положении бифенила.

В еще одном воплощении данного изобретения R^4 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или $-(CR^aR^b)_dO(C_1-C_6)$ алкил).

В еще одном воплощении данного изобретения углерод, обозначенный «a» в формуле 1, имеет «(S)» конфигурацию.

В предпочтительном воплощении данного изобретения R^{13} представляет собой трифторметил.

В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_6) алкил.

В более предпочтительном воплощении данного изобретения R^6 представляет собой метил.

В особенно предпочтительном воплощении данного изобретения соединение формулы 1 представляет собой {2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид (S)-1-этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

В еще одном особенно предпочтительном воплощении данного изобретения соединение формулы 1 представляет собой (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[(4'-трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксамид.

В еще одном более предпочтительном воплощении данного изобретения R^3 представляет собой хлор.

В еще одном особенно предпочтительном воплощении данного изобретения соединение формулы 1 выбрано из группы, состоящей из

{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амида 3-хлор-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты;

{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты;

[2-({[(бензилметилкарбамоил)фенилметил]метиламино}метил)-3-хлор-1-метил-1Н-индол-5-ил]амида 4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты, которая иначе называется: {N-[2-(бензил(метил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил]метил}амид 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты;

{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амида 3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты; и

{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амида 3-хлор-1-этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой $C(R^c)$, m равно 0, n равно 0, и p равно 0 или 1, и R^{10} представляет собой фенил- Z^2 , присоединенный в 3'-положении, где фенильная группа R^{10} необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{13} , и Z^2 представляет собой O или S.

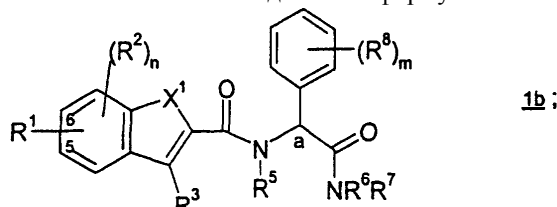
В еще одном воплощении данного изобретения R^7 представляет собой фенил- Z^1 , где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{12} , и Z^1 представляет собой O или S.

В еще одном воплощении данного изобретения, R^7 представляет собой пиридил- Z^1 , где пиридин-ная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{12} . В предпочтительном воплощении данного изобретения, Z^1 представляет собой $-(CH_2)-$.

В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой N, и R^{10} представляет собой фенил, необязательно замещенный от одного до пяти независимо выбранными R^{13} .

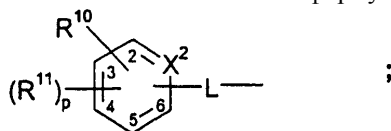
В еще одном воплощении данного изобретения X представляет собой N, и R^{10} представляет собой фенил, необязательно замещенный от одного до пяти независимо выбранными R^{13} , и R^7 представляет собой фенил- Z^1 , где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{12} .

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы 1b



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой заместитель в 5 или 6 положении формулы 1b и имеет структуру



или когда R^7 представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^1 -или пиридил- Z^1 -, необязательно замещенный от одного до пяти независимо выбранными R^{12} , то R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_5-C_{10}) бициклоалкил, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, (C_4-C_{10}) гетероциклическую группу, (C_5-C_{10}) гетероарил, арил или $-(CR^aR^b)_q$ -арил, где циклоалкильная, гетероциклическая, гетероарильная или арильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{16} ;

m равно целому числу от 0 до 5;

n равно целому числу от 0 до 3;

p равно целому числу от 0 до 3;

L представляет собой $-C(O)N(R^9)-$, как описано выше;

X^1 представляет собой N(R^4), S или O;

X^2 представляет собой N или C(R^c);

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{16} , каждый независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкокси, метокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила, моно-, ди-или тригалоген (C_2-C_6) алкила, перфтор (C_2-C_4) алкила, трифторметила, трифторметил (C_1-C_5) алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, гидрокси (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкил $(CR^aR^b)_q$ -, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) диалкиламино, amino (C_1-C_6) алкила-, $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ или $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^c представляет собой H или R^{11} ;

каждое q независимо равно целому числу от 0 до 6;

каждое j независимо равно 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой H, галоген, (C_1-C_6) алкил, или моно-, ди- или тригалоген (C_1-C_6) алкил;

R^4 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ или $-(CR^aR^b)_q$ -фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{16} ;

каждое g независимо равно целому числу от 2 до 5;

каждое t независимо равно целому числу от 1 до 6;

R^5 и R^9 , каждый, независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

R^6 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_qC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6)$ алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tC(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

или R^7 представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^1 - или пиридил- Z^1 -, необязательно замещенный от одного до пяти независимо выбранными R^{12} ;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют (C_4-C_{10}) гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа является моноциклической; где алкильная, циклоалкильная и гетероциклическая группы вышеуказанных групп R^6 и R^7 , необязательно, независимо замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, трифторметила, трифторметокси, азида, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^aR^{14}$ и $-NR^{14}OR^{15}$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила; и

R^{10} представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^2 - или пиридил- Z^2 -, где фенильная или пиридинная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{13} ;

Z^2 представляет собой $-S(O)_j-$, $-O-$, $-(CR^aR^b)_w-$ или $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$;

w независимо равно целому числу от 1 до 6;

каждое k независимо равно 0 или 1;

или R^{10} представляет собой OR^{17} , где R^{17} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, моно-, ди- или тригалоген (C_2-C_6) алкил, перфтор (C_2-C_4) алкил, трифторметил (C_1-C_5) алкил, гидроксид (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил $(CR^aR^b)_q-$, (C_2-C_6) алкенил, или (C_2-C_6) алкинил;

каждый R^{14} независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

каждый R^{15} независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, трифторметил, трифторметил (C_1-C_5) алкил, где алкильные части вышеуказанных групп R^{15} необязательно независимо замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, amino, гидрокси, галогена, циано, нитро, трифторметила и трифторметокси;

и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкенил» или «алкинил», содержащий группу CH_3 (метил), CH_2 (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO_2 , или присоединена к атому N, O или S, необязательно несет на указанной метильной, метиленовой или метиновой группе заместитель, выбранный из группы, содержащей галоген, $-OR^a$, $-SR^a$ и $-NR^aR^b$.

В еще одном воплощении данного изобретения X^2 представляет собой $C(R^c)$.

В еще одном воплощении данного изобретения X^2 представляет собой $C(R^c)$, и L присоединен во 2 положении R^1 и в 5 положении формулы 1b.

В еще одном воплощении данного изобретения X^2 представляет собой $C(R^c)$, и L присоединен во 2 положении R^1 и в 5 положении формулы 1b, R^{10} представляет собой OR^{17} и R^7 представляет собой фенил- Z^1 , где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{12} . В предпочтительном воплощении данного изобретения Z^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_i-$.

В еще одном воплощении данного изобретения X^2 представляет собой $C(R^c)$, и L присоединен во 2 положении R^1 и в 5 положении формулы 1b, и R^{10} представляет собой фенил, присоединенный в 3 положении R^1 , где фенильная группа R^{10} необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R^{13} . В предпочтительном воплощении данного изобретения R^6 в формуле 1b представляет собой H или (C_1-C_4) алкил.

В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения углерод, обозначенный «a» в формуле 1b, имеет абсолютную конфигурацию «(S)».

В еще одном воплощении данного изобретения R^{13} в формуле 1b представляет собой H или трифторметил.

В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения R^3 в формуле 1b представляет собой H, галоген или (C_1-C_6) алкил.

В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения, R^7 в формуле 1b представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил или (C_2-C_6) алкинил.

В особенно предпочтительном воплощении данного изобретения, соединение выбрано из группы, состоящей из

[2-оксо-1-фенил-2-(проп-2-иниламино)этил]амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

[2-(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2- карбоновой кислоты;

[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

[2-(этиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амида 3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

[2-(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты;

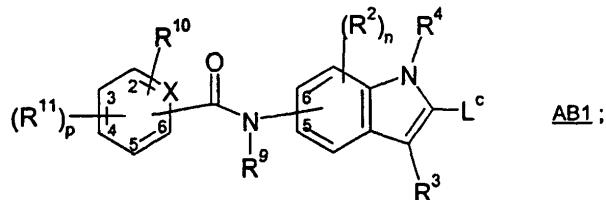
[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амида 5-[(бифенил-2-карбонил)амино]-3-хлор-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты; и

[2(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 5-[(бифенил-2-карбонил)амино]-3-хлор-1-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

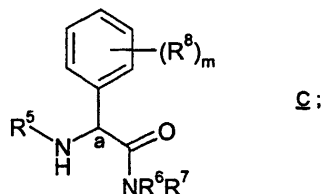
В одном из воплощений данного изобретения R^6 и R^7 в формуле 1b, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, вместе образуют (C_4-C_{10}) гетероциклическую группу, где гетероцикличе-

ская группа, необязательно, независимо замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила и (C₂-C₆)алкинила и трифторметила. В предпочтительном воплощении данного изобретения гетероциклическая группа выбрана из пирролидинила, пиперидинила, морфолино и тиоморфолино. В особенно предпочтительном воплощении данного изобретения, гетероциклическая группа представляет собой пирролидинил или морфолино.

Данное изобретение также относится к способу получения соединения формулы 1, который заключается в образовании амидной связи между соединением формулы AB1



и соединением формулы C



где

m равно целому числу от 0 до 5; n равно целому числу от 0 до 3; p равно целому числу от 0 до 3;
 атом азота амидогруппы вышеуказанного -C(O)N(R⁹)-присоединен в 5 или 6 положении индола;
 X представляет собой N или C(R^c), где R^c представляет собой H или R¹¹;
 R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁶, каждый, независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидроксид, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкила, перфтор(C₂-C₄)алкила, трифторметила, трифторметил(C₁-C₅)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкокси, трифторметил(C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(CR^aR^b)_q, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкиламино-, (C₁-C₆)диалкиламино-, amino(C₁-C₆)алкила-, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ или -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;
 каждый R^a и R^b независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 каждое q независимо равно целому числу от 0 до 6;
 каждое j независимо равно 0, 1 или 2;
 R³ представляет собой H, галоген, (C₁-C₆)алкил, или моно-, ди- или тригалоген(C₁-C₆)алкил;
 R⁴ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵, -SO₂R¹⁵ или -(CR^aR^b)_q-фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R¹⁶;
 каждое g независимо равно целому числу от 2 до 5;
 каждое t независимо равно целому числу от 1 до 6;
 R⁵, R⁶ и R⁹, каждый, независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкил), -(C^aR^b)_tS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;
 R⁷ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z¹- или пиридил-Z¹-, где фенильная или пиридиальная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R¹²;
 Z¹ представляет собой -SO₂- или -(CR^aR^b)_v;
 v независимо равно целому числу от 1 до 6;
 R¹⁰ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z²- или пиридил-Z²-, где фенильная или пиридиальная группа необязательно замещена от одного до пяти независимо выбранными R¹³;
 Z² представляет собой -S(O)_j-, -O-, -(CR^aR^b)_w- или -(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q;
 w независимо равно целому числу от 1 до 6;
 каждое k независимо равно 0 или 1;
 каждый R¹⁴ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;
 каждый R¹⁵ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, трифторметил, трифторметил(C₁-C₅)алкил, где алкильный фрагмент вышеуказанных групп R¹⁵, необязательно, независимо замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, amino, гидроксид, галогена, циано, нитро, трифторметила и трифторметокси;
 и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкенил» или «алкинил», содержащий группу CH₃ (метил), CH₂ (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO₂, или присоединена к

атому N, O или S, необязательно несет на указанной группе метила, метилена или метина заместитель, выбранный из группы, содержащей галоген, $-OR^a$, $-SR^a$ и $-NR^aR^b$;

и L^c выбран из (i) карбоновой кислоты или ее соли (ii) активированной формы карбоновой кислоты или (iii) альдегида.

В воплощении карбоновая кислота необязательно активирована in-situ с помощью способов, хорошо известных в данной области. Вышеуказанный здесь способ относится к «способу I». Способ I соответствует и относится к способу получения каждого воплощения, предпочтительного воплощения, более предпочтительного воплощения и особенно предпочтительного воплощения соединения формулы 1, подробное повторение которых для краткости опущено. Способы образования амидных связей хорошо известны в данной области, некоторые примеры этого образования здесь приведены.

В воплощении используемая форма амина C может, необязательно, быть солью любой кислоты, которая сочетается с параметрами способа, и может дополнительно или, необязательно, быть раствором, также с совместимым растворителем или смесью растворителей.

В воплощении используемые формы карбоновой кислоты (или ее соли) AB1 и амина C (или его соли), необязательно, включают в себя сольваты и гидраты.

В воплощении способа I, амидная связь между AB1 и C образуется путем взаимодействия AB1, C и $PyBroP$ (около 1 экв) в подходящем неводном растворителе с последующим добавлением диизопропилэтиламина (2-3 экв). В предпочтительном воплощении, подходящий растворитель представляет собой метиленхлорид или ДМФ. В более предпочтительном воплощении способа I, растворителем является метиленхлорид. В еще одном предпочтительном воплощении способ I, кроме того, включает в себя перемешивание или встряхивание полученной смеси при комнатной температуре в течение от около 30 мин до около 24 ч. В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения, способ I, кроме того, включает в себя удаление растворителя и очистку продукта с помощью ТСХ или флэш-хроматографии, используя в качестве элюирующего растворителя этилацетат/гексан.

В еще одном воплощении способа I амидная связь между AB1, где L^c представляет собой альдегид, предпочтительно $C(O)H$, и C образуется по способу (здесь, «альдегидный способ»), который включает в себя (a) взаимодействие альдегида AB1 с C в присутствии кислоты, предпочтительно, уксусной кислоты, в подходящем растворителе, предпочтительно, метиленхлориде, с последующим (b) добавлением $NaB(OAc)_3H$ и хлороформа. В предпочтительном воплощении альдегидного способа соединение формулы 1 очищают из органического слоя, предпочтительно с помощью флэш-хроматографии, используя метанол/хлороформ. В дополнительном воплощении альдегидного способа альдегид AB1 образуется (i) путем взаимодействия соединения формулы AB1, где L^c представляет собой карбоновую кислоту, предпочтительно $-COOH$, с N,O-диметилгидроксиламин гидрохлоридом и $PyBroP$ в подходящем растворителе; затем (ii) путем добавления диизопропилэтиламина и (iii) путем обработки полученного N,O-диметилгидроксиамида с помощью DIBAL в подходящем растворителе с получением соответствующего альдегида. В предпочтительном воплощении альдегидного способа, подходящим растворителем на стадии (i) является метиленхлорид. В еще одном предпочтительном воплощении альдегидного способа, подходящим растворителем на стадии (iii) является ТГФ.

В предпочтительном воплощении способа I, называемом здесь «способом IC» из-за применения карбодиимида, амидная связь между AB1 и C, где L^c представляет собой карбоновую кислоту, образуется (a) путем взаимодействия AB1 с карбодиимидом и катализатором, например, гидратом 1-гидроксибензотриазола («НОВt»), в подходящем безводном растворителе, и (b) путем добавления в смесь стадии (a) триэтиламина и C. В более предпочтительном воплощении способа IC, карбодиимидом является EDC, то есть, гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида, и даже еще более предпочтительно, растворителем является метиленхлорид. В еще одном воплощении, способ IC, более того, включает в себя, по крайней мере, дополнительное добавление триэтиламина. В еще одном воплощении, способ IC, кроме того, включает в себя, по крайней мере, дополнительное добавление триэтиламина, необязательно, с дополнительным добавлением карбодиимида. В еще одном воплощении способа IC, на стадии (a) используется соль кислоты AB1. Предпочтительно, солью является соль натрия, то есть L^c представляет собой $-C(O)O^-Na^+$, и, более предпочтительно, солью является соль калия, то есть L^c представляет собой $-C(O)O^-K^+$, и, особенно предпочтительно, солью является соль калия, то есть L^c представляет собой $-C(O)O^-K^+$, кристаллизующаяся в виде 2,5 моль гидрата. В другом дополнительном воплощении способа кислотную соль AB1 сначала обрабатывают водным раствором кислоты, а затем она взаимодействует с другими компонентами стадии (a); в данном воплощении, обработка водным раствором кислоты приводит к выпадению свободной кислоты в виде твердого продукта, который собирают для использования на стадии (a). В предпочтительном воплощении стадии обработки кислотной солью AB1 обрабатывают водным раствором кислоты, с уровнем pH, доведенным до значения от около 3 до около 4, при нагревании. В более предпочтительном воплощении перед стадией (a) кислотную соль обрабатывали инертной неорганической кислотой, более предпочтительно, концентрированным водным раствором соляной кислоты, или, в качестве варианта, инертной органической кислотой, предпочтительно безводной, и, наиболее предпочтительно, метансульфоновой кислотой. В еще одном дополнительном воплощении соединение формулы 1 очищали (a) промывкой в насыщенном водном растворе гидрокар-

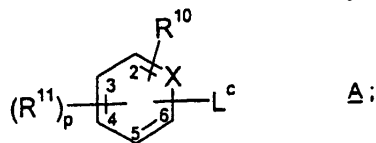
боната натрия, (b) промывкой в водном растворе кислоты, предпочтительно соляной кислоты, и (c) промывкой водой, с получением очищенного соединения формулы 1 в неводном растворителе. В другом дополнительном воплощении неводный растворитель заменяют путем отгонки амилацетатом, амиловым спиртом, смесью метанола или ацетонитрила с диизопропиловым эфиром или, предпочтительно, смесью пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира, и раствор охлаждают для осаждения твердых форм, например, полиморфов, соединения формулы 1. Предпочтительно в раствор соединения формулы 1 в смесях пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира вносили затравку желаемой твердой формы для облегчения выпадения желаемой твердой формы.

В еще одном воплощении вышеуказанного способа, амидная связь между АВ1 и С образуется (a) путем взаимодействия кислоты 1,1'-карбонилдиимидазола с получением его ацилимидазольного производного, то есть, с получением например, $L^c = -C(O)(1-C_3H_3N_2)$, и (b) путем взаимодействия имидазолида АВ1 с С, предпочтительно в присутствии подходящего основания. В данном воплощении у (S)-фенилглициновых производных наблюдается некоторая рацемизация хирального центра «а», таким образом, если желательно сохранить стереохимию, то применение имидазольной реакции менее предпочтительно, чем применение других описанных выше воплощений. В предпочтительных способах данного изобретения стереохимия фенилглициновой группы сохраняется.

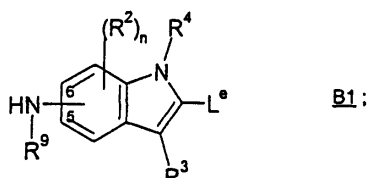
В предпочтительном воплощении каждого воплощения способа I и способа IC, R^5 представляет собой водород, R^6 представляет собой водород, R^7 представляет собой бензил, m, n и p все равны 0, и углерод, обозначенный «а» в формуле С, имеет «(S)» конфигурацию. В еще одном предпочтительном воплощении способа I, амидная связь между АВ1 и С образуется так же, как и в примере 45, стадия (g). В предпочтительном воплощении способа IC, R^4 представляет собой метил, R^5 представляет собой водород, R^6 представляет собой метил, R^7 представляет собой бензил, m равно 0 и углерод, обозначенный «а» в формуле С, имеет «(S)» конфигурацию, и амидная связь между АВ1 и С образуется так же, как и в примере 44, стадия (f).

Дополнительные воплощения методов образования амидных связей по способам настоящего изобретения описаны в примерах, и, понятно, что каждое воплощение, приведенное в качестве примера, как описано ниже, входит в объем способов по настоящему изобретению.

В дополнительном воплощении вышеуказанного способа соединение формулы АВ1 получали способом, который включает в себя образование амидной связи между соединением формулы А



и соединением формулы В1



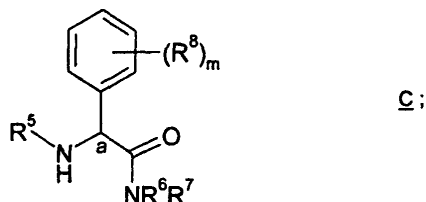
где L^c представляет собой карбоновую кислоту, и L^c представляет собой (C_1-C_6) алкиловый эфир карбоновой кислоты, и R^2-R^{11} такие, как определено выше.

В одном из воплощений, амидная связь между А и В1 образуется способом, включающим (a) взаимодействие А и В1 с подходящим основанием, например DIEA, карбодиимидом, например EDC·HCl, и катализатором, например НОВТ, в органическом растворителе, например, ДМФ, затем (b) отгонку летучих компонентов, (c) распределение между органическим растворителем и разбавленным водным раствором кислоты, (d) замену растворителя на нерастворитель, например на трет-бутилметилэфир, диизопропиловый эфир или пропан-1-ол, путем отгонки растворителя, и (e) выделение продукта АВ1-е путем фильтрации.

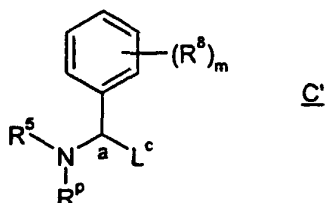
В еще одном воплощении амидная связь между А и В1 образуется способом, включающим в себя (a) взаимодействие А с хлорирующим агентом, например оксалилхлоридом, или, предпочтительно, тионилхлоридом, в совместимом растворителе, например толуоле, ацетонитриле или 1,2-дихлорэтано, в присутствии катализатора с получением хлорангидрида кислоты, то есть А, где $L^c = -C(O)Cl$, (b) необязательно, удаление избытка реагента путем отгонки, (c) взаимодействие хлорангидрида кислоты с В1 в присутствии подходящего основания, например DIEA, в совместимом растворителе, например DCE, толуоле, EtOAc, ацетонитриле и их смеси, затем (d) выделение продукта АВ1-е, как описано в предыдущем воплощении, или, предпочтительно, путем фильтрации сырого продукта из реакционной смеси и вновь суспендированием сырого продукта в подходящих нерастворителях, предпочтительно в смеси водного пропан-2-ола, затем путем повторной фильтрации.

Существенным признаком вышеуказанного воплощения является применение катализатора при получении хлорангидрида кислоты, то есть А, где $L^c = -C(O)Cl$, для предотвращения образования соответствующего симметричного ангидрида карбоновой кислоты. Предпочтительными катализаторами являются третичные амиды, например ДМФ и ДМАС, или пиридины, например пиридин или DMAP, или их смеси. Более предпочтительными катализаторами являются третичные бензамиды, например N,N-диметилбензамид. Даже еще более предпочтительными катализаторами являются N-алкиллактамы, например N-метилпирролидинон. Катализ с помощью солей железа и тетраалкилмочевины, например тетраметилмочевины, хорошо известен в данной области.

Соединения формулы С



или их стереоизомеры, могут быть получены взаимодействием амина формулы HNR^6R^7 с соединением формулы



где R^p представляет собой H или защитную группу.

В одном из воплощений защитной группой является трет-бутилоксикарбонил («BOC»). В еще одном воплощении, способ включает в себя взаимодействие C' с катализатором, например, HOBT, и карбодиимидом в подходящем растворителе, и добавление амина HNR^6R^7 . В предпочтительном воплощении, карбодиимид представляет собой N,N'-дицикло-гексилкарбодиимид. В еще одном предпочтительном воплощении карбодиимид представляет собой EDC. В еще одном предпочтительном воплощении, подходящим растворителем является дихлорметан. В предпочтительном воплощении смесь C' , амина HNR^6R^7 , HOBT и карбодиимида перемешивают в течение от около 30 мин до 24 ч перед дальнейшей обработкой. В одном из воплощений дальнейшая обработка включает в себя обработку водой с получением соединения формулы C. В предпочтительном воплощении амин HNR^6R^7 представляет собой N-метилбензиламин, то есть, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой бензил. В еще одном предпочтительном воплощении R^p представляет собой BOC и амин является N-метилбензиламином, и, в более предпочтительном воплощении данного изобретения полученное соединение формулы C, (трет-бутил (RS)-2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилкарбамат), обрабатывали трифторуксусной кислотой и триэтилсиланом в дихлорметане, затем проводили обработку водой с получением (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида. В особенно предпочтительном воплощении R^p представляет собой BOC, и амин является N-метилбензиламином, и, в более предпочтительном воплощении данного изобретения, полученное оптически обогащенное соединение формулы C, (трет-бутил (S)-2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилкарбамат), обрабатывали концентрированной соляной кислотой в пропан-2-оле, а затем из смесей пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира происходило предпочтительное осаждение гидрохлорида моногидрата (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, что приводило к эффективному увеличению степени оптического насыщения.

Соль фенилглицинамида может быть получена, например, путем обработки амида, например, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, с помощью ди(о-толуол)-L-винной кислоты в подходящем растворителе, например этилацетате, с получением соли ди(о-толуол)-L-тарtrat, например, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида. Тартратные соли фенилглицинамидов могут распадаться с получением амида, который может быть очищен в виде его гидрохлоридной соли.

В еще одном воплощении, рацемические соединения формулы C можно разделять посредством избирательного осаждения одного из энантиомеров в виде его соли с оптически обогащенной хиральной кислотой из подходящих растворителей, например, метанола и этанола, большое количество таких примеров хорошо известно в данной области. Такие оптически насыщенные хиральные кислоты могут быть природными или синтетическими. Выпавшие соли могут быть гидратами или сольватами.

В предпочтительном воплощении, (RS) -N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамид обрабатывали ди(о-толуол)-L-винной кислотой в метаноле при 20°C. Выпавшую соль фильтровали и промывали метанолом, затем сушили с получением ди(о-толуол)-L-тарtrата (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 92,7% д.и. (хиральная ВЭЖХ). Этот продукт вновь суспендируют в горячем метаноле, фильтруют, промывают

и сушат с получением ди(о-толуол)-L-тартрата (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 99% д.и. (37% суммарный выход).

Образовавшиеся диастеремерно обогащенные соли, как указано в вышеописанных воплощениях, могут быть обработаны с получением оптически обогащенных свободных аминов С, например (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, который может быть успешно очищен путем кристаллизации как есть или путем образования соли с ахиральной кислотой в присутствии подходящих растворителей, например, осаждением гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида из смесей пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира.

В еще одном воплощении рацемическое соединение формулы С может быть разделено посредством избирательного осаждения одного из энантиомеров в виде его соли с оптически обогащенной хиральной кислотой, например, ди(о-толуол)-L-тартрата (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, полученного как описано выше, из подходящего растворителя с получением диастеремерно обогащенных солей, например, ди(о-толуол)-L-тартрата (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида. Расщепление этих солей дает оптически обогащенные свободные амины формулы С, которые могут быть успешно выделены и использоваться в виде гидрохлоридной соли, например, гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида.

В еще одном воплощении, где предпочтительными являются оптически обогащенные соединения С, нежелательный энантиомер соединения С может быть возвращен в способ путем рацемизации. В более предпочтительном воплощении рацемизацию осуществляли на маточных растворах, полученных при разделениях, описанных выше, путем кипячения с обратным холодильником в присутствии каталитического количества карбонильного соединения, например, 2-хлорбензальдегида, что позволяет, таким образом, выделить вторые порции диастеремерно обогащенных солей, содержащих желаемый энантиомер соединения С, например, ди(о-толуол)-L-тартрат (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 92% д.и. с приблизительно 50% выходом раствора исходных этанольных маточных растворов. В еще более предпочтительном воплощении катализируемую рацемизацию проводят при подходящей температуре и концентрации *in-situ*, в способе разделения в подходящем растворителе, перед выделением первой порции продукта; такое «динамичное разделение» дает выход первой порции продукта значительно выше чем 50%, получаемых при обычных разделениях солей. Динамичное разделение хорошо известно в данной области, но считается не традиционным и сильно зависит от конкретного вещества.

В еще одном воплощении способа получения оптически обогащенного соединения формулы С, го-мохиральную аминокислоту, например, (S)-L-2-фенилглицин, преобразовывают в соответствующий N-карбоксиянгидрид, например, (S)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2,5-дион, используя способы, хорошо известные специалисту в данной области, который затем может взаимодействовать с амином, например N-метилбензиламин. Полученную смесь затем подвергали обработке водой с получением оптически обогащенного аминоксида, например (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, который может быть очищен как есть или в виде подходящей соли.

Данное изобретение также относится к способу получения соединения формулы 1b, где X¹ представляет собой S или O, который включает в себя: (a) образование амидной связи между соединением формулы B3 и соединением формулы C; и (b) образование амидной связи между продуктом со стадии (a) и соединением формулы A, где A, B3 и C такие, как определено выше.

Понятно, что способы получения соединений, описанных здесь, включая соединения формул 1 и 1b, их разнообразные воплощения и синтетические предшественники или промежуточные продукты не являются ограничивающими, а являются лишь иллюстративными.

Соединения по данному изобретению эффективны в качестве ингибиторов МТР/АроВ.

Термин «соединение(я) формулы 1», «соединение(я) формулы 1b» и тому подобное, включают в себя соединение формулы 1 (или 1b), как определено здесь, и все воплощения, предпочтительные воплощения, более предпочтительные воплощения и особенно предпочтительные воплощения таких соединений, включая соединения, указанные или приведенные здесь в качестве примера, каждое из которых является особенно предпочтительным воплощением соединений, определенных формулами. Что касается «соединения по данному изобретению», то под ним понимают любое соединение формулы 1 или формулы 1b, как, например, термины, описанные выше. Таким образом, что касается «соединения по данному изобретению» применительно к любому воплощению, предпочтительному воплощению, более предпочтительному воплощению или особенно предпочтительному воплощению композиций, к любому способу и способу по данному изобретению, описанным здесь, а также к воплощению, относящемуся к солям, полиморфам, сольватам, гидратам, пролекарствам и производным, меченым изотопами, соединений по данному изобретению, то оно относится к любому соединению формулы 1 (или 1b), как определено выше, то есть, к любому воплощению, предпочтительному воплощению, более предпочтительному воплощению или особенно предпочтительному воплощению соединений, особенно к любому соединению, указанному или приведенному здесь в качестве примера.

Данное изобретение также относится к солям, полиморфам, сольватам и гидратам соединений по данному изобретению, а также к солям, полиморфам, сольватам и гидратам синтетических предшественников каждого соединения по данному изобретению. Данное изобретение относится к полиморфам со-

единения формулы 1, где R^1 - R^8 такие, как определено выше, которые имеют структуру рентгеновской дифракции порошка по существу такую же, как показана на любой фигуре 1, 3, 4 и 5. Понятно, что при образовании дифракционной структуры характерен некоторый уровень шума, то есть, пики по интенсивности должны быть дифференцированы от фона в соответствии со способами, известными в данной области. В предпочтительном воплощении, соединение представляет собой (S)-N-[2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил]-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксамид и структура рентгеновской дифракции порошка по существу такая же, как показана на фиг. 1. В более предпочтительном воплощении соединение имеет структуру рентгеновской дифракции порошка с пиками в значениях 2-тета по существу сходными со значениями 2-тета, по крайней мере десяти пиков наивысшей интенсивности структуры рентгеновской дифракции порошка, показанной на фиг. 1.

В одном из воплощений соединение по данному изобретению является полиморфом соединения формулы 1, имеющего параметры дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такие же, как показано на фиг. 2. В предпочтительном воплощении, соединение представляет собой (S)-N-[2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил]-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксамид. В более предпочтительном воплощении соединение имеет температуру максимума теплопоглощения, пик температуры и характерные признаки, по существу такие же, как показаны на фиг. 2.

Термин «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)», как используется здесь, если не указано иного, обозначает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать у соединений по данному изобретению. Например, фармацевтически приемлемые соли включают в себя натриевые, кальциевые и калиевые соли группы карбоновой кислоты и гидрохлоридные соли аминогрупп. Другими фармацевтически приемлемыми солями аминогрупп являются соли гидробромид, сульфат, гидросульфат, фосфат, гидрофосфат, дигидросульфат, ацетат, сукцинат, цитрат, тартрат, лактат, манделат, метансульфонат (мезилат) и п-толуолсульфонат (тозилат). Получение таких солей описано ниже.

Соединения по данному изобретению, которые по своей природе являются основными, способны образовывать широкое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислотами, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых солей добавления кислот таких основных соединений по данному изобретению, являются кислоты, образующие нетоксические соли добавления кислот, то есть, соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензосульфат, п-толуолсульфонат и памоат (то есть, 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

Соединения по данному изобретению, которые по своей природе являются кислотными, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают в себя соли щелочных и щелочно-земельных металлов и, особенно, соли натрия и калия.

Данное изобретение также относится к способам лечения пролиферативных заболеваний или заболеваний, связанных с аномальным клеточным ростом, путем введения пролекарств соединений по данному изобретению, и к фармацевтическим композициям, их содержащим. Соединения по данному изобретению, содержащие свободные amino, амидо, гидроксильные или карбоксильные группы, могут быть преобразованы в пролекарства. Пролекарства включают в себя соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь двух или нескольких (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно присоединена через амидную или сложно-эфирную связь к свободной amino, гидроксильной или группе карбоновой кислоты соединений по данному изобретению. Аминокислотные остатки включают в себя, но ими не ограничиваются, 20 природных аминокислот, которые обычно обозначаются тремя буквенными символами, и также включают в себя 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гама-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Дополнительные виды пролекарств также входят в состав данного изобретения. Например, свободные карбоксильные группы могут быть преобразованы в соответствующие производные, такие как амиды или алкиловые эфиры. Свободные гидроксильные группы могут быть преобразованы в соответствующие производные, используя группы, включая, но ими не ограничиваясь, гемисукцинаты, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилосиметилкарбонилы, как описано в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматные пролекарства гидроксильные и аминогрупп также включают в себя, в виде карбонатных пролекарств, сульфатные эфиры и сульфатные эфиры гидроксильных групп. Преобразование гидроксильных групп в соответствующие производные, такие как (ацилокси)метилловые и (ацилокси)этиловые эфиры, где ацильная группа может быть алкильным эфиром, необязательно, замещенными группами, включая, но ими не ограничиваясь, функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты, или где ацильная группа является аминокислотным эфиром, как описано выше, также входит в состав данного изобретения. Пролекарства этого типа описаны в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Свободные амины также могут быть преобразованы в соответствующие производные, такие как амиды, сульфонамиды или фосфонамиды. Все эти пролекарствен-

ные группы могут включать в себя группы, включая, но ими не ограничиваясь, функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

При определенной комбинированной терапии с другими агентами, снижающими уровень липидов, такими как агенты, описанные ниже, например, ингибиторы HMG CoA редуктазы, ингибиторы HMG CoA синтетазы, ингибиторы АСАТ, ингибиторы скваленсинтетазы и тому подобное, соединение по данному изобретению может, кроме того, представлять собой пролекарство, которое включает в себя соединение формулы 1 в гидролизуемой связи с другим противоопухолевым агентом. В частности, для этих целей подходят, например, диэфирные связи, то есть, пролекарство находится в виде $A^1-C(O)O-L^1-O(O)C-A^2$, где A^1 и A^2 представляют собой два агента, L^1 представляет собой мостиковую группу, такую как метилен или другая (C_1-C_6)алкиленовая группа (как таковая или, кроме того, содержащая группу фенила или бензила). Оба агента могут быть соединением по данному изобретению, или один может быть другим агентом, эффективным для лечения, например, ожирения, как здесь описано. См., например, патент США 4342772 - пенициллины, связанные диэфирными связями с ингибиторами β -лактамазы. Таким образом, соединение по данному изобретению, содержащее доступную группу карбоновой кислоты, обеспечивает лишь один удобный способ получения сочетания пролекарств по данному изобретению, который входит в состав данного изобретения. Обычно кислые условия желудочно-кишечного тракта или ферменты, локализованные в клетках желудочно-кишечного тракта, вызывают гидролиз пролекарства, высвобождая оба агента.

Некоторые соединения по данному изобретению имеют асимметричные центры и, следовательно, существуют в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений по данному изобретению, и их смеси, находятся в рамках данного изобретения. Что касается соединений по данному изобретению, то данное изобретение включает в себя применение рацематов, одной или нескольких энантиомерных форм, одной или нескольких диастереомерных форм, или их смесей. Некоторые соединения по данному изобретению могут также существовать в виде таутомеров, включая, например, кето-енольные таутомеры. Данное изобретение относится к применению всех таких таутомеров и их смесей.

Более того, некоторые соединения могут обладать полиморфизмом. Понятно, что в состав настоящего изобретения входят всевозможные рацемические, оптически-активные, полиморфные и стереоизомерные формы или их смеси, чья форма или формы обладает(ют) свойствами, полезными при лечении состояний, указанных выше, в данной области хорошо известно, как получать оптически-активные формы (например, путем разделения рацемической формы способами кристаллизации, путем синтеза из оптически-активных исходных продуктов, путем хирального синтеза или путем хроматографического разделения, используя хиральную стационарную фазу) и как определить эффективность для лечения вышеуказанных состояний, используя стандартные тесты, описанные ниже.

Объектом настоящего изобретения также являются меченные изотопами соединения по данному изобретению, идентичные соединениям, представленным формулой 1 и формулой 1b, но у которых фактически один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от встречающейся в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по данному изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения по данному изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в рамках данного изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как 3H и ^{14}C , эффективны в лекарственных средствах и/или анализах тканевого распределения вещества. Изотопы, меченные тритием, то есть, 3H , и углеродом-14, то есть, ^{14}C , являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и обнаружения. Более того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть, 2H , могут дать определенную терапевтическую выгоду из-за большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требуемых доз и, следовательно, при некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Соединения по данному изобретению, меченные изотопами, как правило, могут быть получены способами, представленными на схемах и/или описанными в примерах ниже, заменяя реагент, немеченный изотопом, на легко доступный реагент, меченный изотопом.

Нижеследующие определения выбранных функциональных групп и их примеры используются на протяжении всего настоящего описания и сопровождаемой формулы изобретения, и предлагаются для иллюстрации, а не ограничения.

Термин «алкил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь насыщенных углеводородных групп. Некоторыми примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин «циклоалкил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь насыщенных углеводородных групп, содержащих по крайней мере одну кольцевую или циклическую структуру, и, если не указано иначе, являются моноциклическими. Некоторые примеры циклоалкильных групп включают в себя

циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Некоторые примеры циклоалкенильных групп включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

Термин «бициклоалкил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь насыщенных углеводородных групп, необязательно содержащих одну или несколько двойных или тройных связей, включающих в себя по крайней мере две кольцевые или циклические структуры, где циклические структуры могут содержать один или несколько общих атомов углерода, то есть, к ним относятся бициклические группы, связанные мостиковой связью и спиро-бициклические группы. Бициклоалкильные группы предпочтительно содержат от 5 до 12 членов, более предпочтительно, от 6 до 10 членов. Предпочтительно, каждое кольцо бициклоалкильной группы содержит от 3 до 6 членов. Примером бициклоалкильной группы является спиро[4.5]децил. В данной заявке термин «связанный мостиковой связью», относящийся к любой бициклической группе, означает, что два кольца совместно используют по крайней мере два общих атома; совместные атомы хорошо известны в данной области как «вершина мостика». Спиро-бициклические группы, наоборот, являются бициклическими группами, в которых два кольца совместно используют только один атом вершины мостика. Некоторыми другими примерами бициклоалкильных групп являются норборнил, норборненил, бицикло[3.1.0]гексил. Бициклоалкильные группы могут иметь любую возможную конформацию, например, цис, транс, эндо, экзо, относительно их связи с другими группами или относительно их заместителей.

Термин «алкенил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь ненасыщенной углеводородной группы, содержащей по крайней мере два углерода. Некоторыми примерами алкенильных групп являются этенил, пропенил и изобутенил.

Термин «алкинил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь углеводородных групп, содержащую, по крайней мере, одну тройную связь между двумя атомами углерода. Некоторые примеры алкинильных групп включают в себя этинил и пропинил, например, пропин-1-ил и пропин-2-ил и пропин-3-ил.

Термин «алкокси» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь углеводородной группы, присоединенную через атом кислорода. Некоторые примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси, гексокси и гептокси.

Термин «ацил» обозначает как прямую, так и разветвленную цепь углеводородной группы, присоединенную через карбонильную группу. Некоторые примеры ацильных групп включают в себя ацетил, пропионил, бутирил и изобутирил.

Термин «галоген» обозначает группы фтора, хлора, брома и йода, если не указано иного.

Термин «галогеналкил», как используется здесь, если не указано иного, обозначает алкильную группу, замещенную одной или несколькими галогеновыми группами, на одном или нескольких атомах углерода. Предпочтительно, галогеналкил содержит от 1 до 3 галогеновых групп, например, углеводород, содержащий группу дихлорметил, или моногалогензамещенный углеводород.

Термин «перфтор», когда он связан с определенной углеводородной группой, включает в себя заместитель, в котором отдельные атомы водорода замещены атомами фтора, предпочтительно, где все отдельные атомы водорода замещены атомами фтора. Некоторыми примерами перфторных групп включают в себя трифторметил (перфторметил), пентафторэтил (перфторэтил) и гептафторпропил (перфторпропил).

Термин «алкоксикарбонил» обозначает алкоксигруппу, присоединенную через карбонильную группу. Некоторые примеры алкоксикарбонильных групп включают в себя метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и бутоксикарбонил.

Термин «алкилтио» обозначает алкильную группу, присоединенную через атом серы. Некоторые примеры алкилтиогрупп включают в себя метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, пентилтио и гексилтио.

Термин «алкиламино» обозначает алкильную группу, присоединенную через атом азота, где азот является незамещенным, то есть группа представляет собой алкил-NH-. Некоторые примеры алкиламиногрупп включают в себя метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино и изобутиламино.

Термин «диалкиламино» обозначает алкиламиногруппу, где атом азота замещен двумя независимыми алкильными группами R^a и R^b , то есть, $-N(R^aR^b)$. Некоторые примеры диалкиламиногрупп включают в себя диметиламино, диэтиламино, дипропиламино и диизопропиламино, а также N-метил-N'-этиламино, N-этил-N'-пропиламино и N-пропил-N'-изопропиламино.

Некоторые примеры ацилоксигрупп включают в себя ацетилоксил, пропионилокси, бутирилокси и также включают в себя такие радикалы, к которым относится циклический заместитель, такой как бензоилокси.

Термин «галогеналкокси», как используется здесь, если не указано иного, обозначает -O-галогеналкильную группу, где «галогеналкил» такой, как определено выше. Примером галогеналкоксигруппы является трифторметокси.

Термин «арил», как используется здесь, если не указано иного, обозначает органический радикал, полученный из ароматического углеводорода удалением одного водорода, такой как фенил или нафтил.

Арил наиболее предпочтительно является фенилом. Понятно, что нафтильная группа может быть присоединена в любом положении, то есть, нафт-1-ил, нафт-2-ил, нафт-3-ил, нафт-4-ил.

Термин «гетероциклическая группа», как используется здесь, если не указано иного, обозначает неароматические (насыщенные или ненасыщенные) моноциклические и мультициклические группы, содержащие один или несколько гетероатомов, каждый, выбран из O, S и N, где каждое кольцо гетероциклической группы содержит от 3 до 8 атомов. Предпочтительно гетероциклические группы по данному изобретению являются моноциклическими или бициклическими.

Моноциклические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие только 4 атома; предпочтительно, моноциклические гетероциклические группы содержат от 4 до 8 членов, и более предпочтительно, от 4 до 6 членов, и наиболее предпочтительно, 5 или 6 членов. Примером 4-х членной гетероциклической группы является азетидинил (полученный из азетидина), например, 5-и членная гетероциклическая группа представляет собой имидазолидинил, и примером 6-и членной гетероциклической группы является пиперидинил. Другими примерами моноциклических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,4-дитианил, пиразолинил, пиразолидинил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил и имидазолинил. Другие примеры моноциклических гетероциклических групп включают в себя азациклогептан и азациклооктан. Предпочтительными моноциклическими гетероциклическими группами являются азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и морфолино. Моноциклические гетероциклические группы могут относиться здесь к «гетеромоноциклическим группам».

Бициклические гетероциклические группы могут относиться здесь к «гетеробициклическим группам», которые, как используется здесь, обозначают гетероциклические группы, содержащие два кольца и включают в себя бициклические группы с конденсированным кольцом, бициклические группы, связанные мостиком, и спиробициклические группы. Гетеробициклические группы предпочтительно содержат от 5 до 12 членов, более предпочтительно от 6 до 10 членов.

Предпочтительно, каждое кольцо гетеробициклической группы содержит от 3 до 6 членов. Примером гетеробициклической группы является 1,4-диоксаспиро[4.5]децил. Некоторые другие примеры гетеробициклических групп включают в себя азабициклогексил, например, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, азабициклогептил, например, 2-азабицикло[2.2.1]гептил и азабициклооктил.

Термин «гетероарил», как используется здесь, обозначает ароматические гетероциклические группы, содержащие от 5 до 12 атомов, включающих в себя один или несколько гетероатомов, каждый, выбран из O, S и N, где каждое кольцо гетероарильной группы содержит от 3 до 8 атомов. Гетероарильные группы по данному изобретению, если не указано иначе, могут содержать одно кольцо или более одного кольца, то есть они могут быть моноциклическими или мультициклическими, например бициклическими, при условии, что по крайней мере одно кольцо в мультициклической группе является ароматическим. Предпочтительно гетероарильные группы по данному изобретению являются моноциклическими или бициклическими. Предпочтительно, каждое кольцо гетероарильной группы содержит один или два гетероатома. Моноциклические гетероарильные группы, предпочтительно, содержат от 5 до 8 членов, более предпочтительно, 5 или 6 членов. Предпочтительно, моноциклические гетероарильные группы, содержащие два гетероатома, включают в себя два атома азота, атом азота и атом кислорода, или атом азота и атом серы. Некоторыми примерами моноциклических гетероарильных групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиофенил (указанный здесь как «тиенил»), изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил (то есть, 2,5-диазафуранил). Предпочтительными среди моноциклических гетероарильных групп являются тиенил, фурил и пиридинил. Более предпочтительно, моноциклическими гетероарильными группами являются тиен-2-ил, фур-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, то есть, присоединенные ко 2-ому или 3-ему углероду, соответственно. Особенно предпочтительной моноциклической гетероарильной группой является пиридил. Термин «пиридил», как используется в данной заявке, если не указано иначе, обозначает 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, то есть, пиридил, присоединенный к любому доступному атому углерода.

Мультициклические гетероарильные группы предпочтительно являются бициклическими; бициклические гетероарильные группы предпочтительно содержат 9 или 10 членов. Некоторые примеры гетероарильных групп представляют собой хинолинил, изохинолинил, индолил, 3Н-индолил, индолинил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, пуринил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, птеридинил, бензотиадиазин, бензотиазинил, 2Н-1-бензопиранил, хроматинил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил.

Вышеуказанные гетероциклические и гетероарильные группы могут быть присоединены с помощью атомов С и N, когда это возможно. Например, пирролил может быть пиррол-1-илом (N-присоединенный) или пиррол-3-илом (С-присоединенный). Гетероциклические группы по данному изобретению

бретению также включают в себя кольцевые системы, замещенные одной или несколькими оксогруппами.

Термин «лечение», как используется здесь, если не указано иначе, обозначает реверсию, облегчение протекания, ингибирование развития или профилактику заболевания или состояния, к которому относится данный термин, или одного или нескольких симптомов такого заболевания или состояния. Термин «подвергать лечению», как используется здесь, если не указано иначе, относится к воздействию лечения, где «лечение» определено непосредственно выше.

Данное изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, подходящей для перорального введения, как например, таблетка, капсула, пилюля, порошок, композиции с длительным высвобождением, раствор, суспензия; для парентеральной инъекции, как, например, стерильный раствор, суспензия или эмульсия; для местного введения, как, например, мазь или крем, или для ректального введения, как, например, суппозиторий. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точно определенной дозы. Фармацевтическая композиция может включать в себя обычный фармацевтический носитель или эксципиент и в качестве активного ингредиента соединение по данному изобретению. Кроме того, она может включать в себя другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и тому подобное.

Подходящие фармацевтические носители включают в себя инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Фармацевтические композиции могут, если желательно, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие агенты, эксципиенты и тому подобное. Таким образом, для перорального введения могут использоваться таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, вместе с различными дезинтеграторами, такими как крахмал, альгиновая кислота, определенные силикатные комплексы, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Дополнительно, также при таблетировании могут использоваться смазочные агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Также могут использоваться твердые композиции аналогичного типа в мягких и твердых желатиновых капсулах. Предпочтительные вещества, следовательно, включают в себя лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального применения желательны водные суспензии или эликсиры, активное вещество в них может находиться в сочетании с различными подслатителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, и, если желательно, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их сочетания.

Примеры форм для парентерального введения включают в себя растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водном растворе пропиленгликоля или растворах декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть подходящим образом забуферены, если желательно. Водные композиции по настоящему изобретению могут включать в себя другие фармацевтически приемлемые растворенные вещества, включая добавки и другие терапевтические агенты, соответственно. Подходящими добавками являются добавки, хорошо известные в данной области, включая, но ими не ограничиваясь, антиоксиданты, антибактериальные агенты, поверхностно-активные вещества, хелатирующие агенты, сахара и консерванты. Водные растворы композиций по данному изобретению могут вводиться путем инъекции, которая может быть внутримышечной, внутривенной или, предпочтительно, подкожной. Может использоваться доза от около 0,5 мкг/кг/день до около 10 мкг/кг/день, предпочтительно, от около 1 мкг/кг/день до 5 мкг/кг/день.

Способы получения различных фармацевтических композиций с конкретным количеством активного вещества хорошо известны, или понятны специалисту в данной области. Например, см. Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD 20th ed. 2000.

Соединения по данному изобретению могут вводиться самостоятельно, но обычно могут вводиться в смеси с подходящим(и) фармацевтическим(и) эксципиентом(ами), разбавителем(ями) или носителем, известным в данной области и выбранным соответственно планируемому пути введения и стандартной фармацевтической практике. Если целесообразно, то также могут быть добавлены «вспомогательные» агенты, которые включают в себя консерванты, антиоксиданты, ароматизаторы или красители. В зависимости от конкретного пути введения и специфики параметров высвобождения, которые соответствуют терапевтическим нуждам, на основе соединения по данному изобретению может получена композиция с незамедлительным, отсроченным, модифицированным, длительным, импульсным или контролируемым высвобождением.

Соединения по данному изобретению могут вводиться следующим путем, например, но ими не ограничиваясь: пероральным (включая буккальный, подъязычный и так далее) в формах, хорошо известных в данной области (ссылка) для применения в ветеринарии и фармацевтике. «Пероральный» в данном случае относится к пероральному способу введения, где формы, явно предусмотренные для перорального потребления животными, то есть, жидкость, подмешиваемая в пищу, питье, непосредственно помещают в полость рта, или предназначены для свободного потребления. В данном изобретении, термин

«животное» включает в себя теплокровное животное фауны, обладающее механизмом гомеостаза, и включает в себя млекопитающих и птиц, предпочтительно, домашних животных и крупный рогатый скот, и человека. Некоторыми примерами домашних животных являются представители семейства псовых, например собаки, семейства кошачьих, например коты, и лошади; некоторыми примерами крупного рогатого скота являются свиньи, коровы, овцы и тому подобное. Предпочтительно животное является млекопитающим. Более предпочтительно млекопитающее является домашним животным или представителем крупнорогатого скота.

К характерным твердым формам для перорального введения могут относиться таблетки, порошки, препараты в форме мультчастиц (гранулы), капсулы, жевательные резинки, лепешки, пленки, пластыри и тому подобное. К обычным жидким формам для перорального введения (включая полутвердые и коллоидные формы) могут относиться растворы, эликсиры, гели, спреи, жевательные резинки, наполненные жидкостью, и тому подобное. Также могут использоваться другие пероральные формы, в которых активный ингредиент суспендирован в жидкой или полужидкой фазе носителя, например суспензии.

Предпочтительными твердыми, жидкими формами и суспензиями соединения по данному изобретению для перорального применения являются формы, которые дают возможность широкого диапазона дозировки для животных, в связи с чем упрощается способ введения и доза может точно и легко контролироваться в соответствии с терапевтическими нуждами. Примеры таких форм включают в себя таблетированные формы, растворы (и сходные с ними формы, как описано здесь) и суспензии. В этих примерах доза может легко контролироваться для перорального введения. В частности, применение соответствующих систем измерения растворов и суспензий (то есть, калиброванных шприцов и тому подобное) дают возможность осуществления контроля за дозами для облегчения введения различных доз животным различных размеров или животным различных видов или птицам, когда это требуется. Кроме того, использование в вышеуказанных формах ароматизаторов/вкусовых агентов и/или веществ, улучшающих структуру, может улучшать вкус и приемлемость для животного, что может быть особенно полезно при постоянном введении животным.

Соединения по данному изобретению могут также вводиться парентеральными путями. Термин "парентеральный" в данном контексте относится ко всем путям лекарственного введения, которые осуществляют не через полость рта. Предпочтительно для соединений по данному изобретению, парентеральные пути могут включать в себя местный и чрескожный, ректальный, вагинальный, назальный путь, проведение ингаляций и инъекций (то есть, пути введения, которые требуют проникновения через кожный барьер с помощью иглы и безыгольными способами, включая имплантаты и резервуары). Получение композиций для этих путей введения может осуществляться обычным способом в соответствии со стандартными способами фармацевтической и ветеринарной практики, иллюстративные примеры которых описаны здесь.

Особенно предпочтительными композициями соединений по данному изобретению, относящимися к твердым формам для перорального применения, примеры которых приведены ниже, являются предпочтительно, таблетки, порошки или гранулы, которые обычно содержат только активный(ые) ингредиент(ы) или, предпочтительно, в сочетании с адьювантами/эксципиентами.

В одном из воплощений данного изобретения фармацевтическая композиция включает в себя соединение данного изобретения, здесь называемое также «активное», в количестве обычно менее 50% (по массе) композиции и, предпочтительно менее 10%, более предпочтительно около 2,5% по массе, и фармацевтически приемлемый носитель. В предпочтительном воплощении большую часть композиции составляют наполнители, разбавители, дезинтеграторы, смачивающие агенты и, необязательно, ароматизаторы. Композиция этих эксципиентов хорошо известна в данной области. В одном из воплощений данного изобретения предпочтительные наполнители/разбавители включают в себя смесь двух или нескольких нижеследующих компонентов: авицел, маннитол, лактоза (все типы), крахмал и ди-кальций фосфат. В предпочтительных воплощениях этих композиций смеси наполнителя/разбавителя обычно включают в себя менее 98% (по массе) композиции и предпочтительно менее 95%, например 93,5%. В предпочтительном воплощении дезинтеграторы включают в себя Ac-di-sol, Explotab™, крахмал и лаурилсульфат натрия (SLS), которые также известны как увлажняющие агенты. В более предпочтительном воплощении количество смеси наполнителя/разбавителя обычно включает в себя менее 10% (по массе) композиции и предпочтительно менее 5%; в особенно предпочтительном воплощении количество составляет около 3%. В особенно предпочтительном воплощении смазывающим веществом является стеарат магния. В предпочтительных воплощениях данного изобретения стеарат магния присутствует в количестве менее около 5% композиции и предпочтительно менее около 3%, более предпочтительно около 1%. Предпочтительно смазывающие агенты составляют менее 60% композиции, предпочтительно менее 40%, и более предпочтительно от около 10 до около 20%. Особенно предпочтительные воплощения составов таблеток для соединений по данному изобретению показаны на табл. 10.

Композиции по данному изобретению включают в себя таблетки. В предпочтительном воплощении таблетки получают способом, выбранным из непосредственного прессования или влажной, сухой грануляции или грануляции плавлением, способа плавления-затвердевания и экструзии. В еще одном вопло-

шении ядра таблеток композиций по данному изобретению могут быть моно- или мультислойными и могут быть покрыты подходящими покрытиями, известными в данной области.

Жидкими формами соединений по данному изобретению для перорального применения предпочтительно являются растворы, в которых активный ингредиент полностью растворен. В одном из воплощений раствор включает в себя активное вещество и вышеуказанные фармацевтические растворители, подходящие для перорального введения. В предпочтительном воплощении растворителем является растворитель, в котором соединения по данному изобретению имеют хорошую растворимость. В более предпочтительном воплощении, раствор включает в себя растворитель, выбранный из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, съедобных масел и систем, основанных на глицериле или глицериде. В более предпочтительных воплощениях системы, основанные на глицериле и глицериде, включают в себя агенты, выбранные из Captex 355 EP, Crodamol GTC/C или Labrafac CC, триацетин, Capmul CMC, Miglyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peceol и Maisine 35-1. Точная композиция этих агентов и коммерческие источники указаны в табл. 11. Эти растворители обычно составляли большую часть композиции, то есть, более 50% (по массе) и предпочтительно более 80%, например 95% и более предпочтительно более 99%. В предпочтительных воплощениях раствор, кроме того, включает в себя адъювант или добавки. В предпочтительном воплощении данного изобретения добавка или адъювант является агентом, маскирующим вкус, агентом, придающим приятный привкус, ароматизатором, антиоксидантом, стабилизатором, модификатором структуры, модификатором вязкости или солюбилизатором.

Кроме того, это воплощение представляет собой способ получения предпочтительной пероральной жидкой формы соединений по данному изобретению (см., раздел, касающийся фармацевтической композиции), где отдельные предпочтительные компоненты объединяют, необязательно, механическим или ультразвуковым перемешиванием в предпочтительной температурной области, таким способом, что дает преимущества в скорости растворения.

Возможно, соединения по настоящему изобретению ингибируют или снижают секрецию Аро В путем ингибирования МТР, хотя, возможно, вовлечены и другие механизмы. Соединения эффективны при лечении любых болезненных состояний или заболеваний, при которых увеличиваются уровни Аро В, холестерина сыворотки и/или триглицеридов. Таким образом, композиции по данному изобретению эффективны при лечении состояний, включая атеросклероз, панкреатит, ожирение, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперлипидемию и диабет.

Соответственно, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению, включая его стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или уменьшения секреции Аро В у животных, при необходимости такого ингибирования или уменьшения, который заключается во введении ингибирующего или уменьшающего секрецию Аро В количества соединения по данному изобретению или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Данное изобретение, кроме того, относится к способу лечения состояний, выбранных из атеросклероза, панкреатита, ожирения, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии и диабета, который заключается во введении животному, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 (или 1b, или 2) или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Предпочтительная подгруппа состояний, описанных здесь выше, включает в себя атеросклероз, ожирение, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперлипидемию и диабет.

В одном из аспектов настоящее изобретение касается лечения диабета, включая нарушенную толерантность к глюкозе, резистентность к инсулину, инсулинозависимый сахарный диабет (тип I) и инсулинонезависимый сахарный диабет (NIDDM или тип II). Также к лечению диабета различных типов относятся осложнения диабета, такие как невропатия, нефропатия, ретинопатия или катаракта.

Лечение диабета различных типов можно проводить введением животному, больному диабетом (тип I или тип II), имеющему резистентность к инсулину, нарушенную толерантность к глюкозе или любые осложнения диабета, такие как невропатия, нефропатия, ретинопатия или катаракта, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Также рассматривается лечение диабета различных типов путем введения соединения по данному изобретению вместе с другими агентами, используемыми для лечения диабета. Предпочтительно диабетом является диабет типа II. Более предпочтительно, животное является представителем семейства кошачьих; еще более предпочтительно представителем семейства кошачьих является кошка.

Соответственно, данное изобретение, кроме того, относится к способу лечения диабета типа II у животных, при необходимости такого лечения, который заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Данное изобретение также относится к способу лечения диабета типа II у животных, при необходимости такого лечения, который заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата

в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами, эффективными для лечения диабета типа II у животных.

Характерными агентами, которые могут использоваться для лечения диабета, включают в себя инсулин и аналоги инсулина (например, инсулин LysPro); GLP-1 (7-37) (инсулинотропин) и GLP-1 (7-36)-NH₂; сульфонилмочевину и аналоги: хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид, толазамид, ацетогексамид, Glypizide®, глимепирид, репаглинид, меглитинид; бигуаниды: метформин, фенформин, буформин; α2-антагонисты и имидазолины: мидаглизол, изаглицидол, дериглидол, идазоксан, эфароксан, флупароксан; другие средства, усиливающие секрецию инсулина: линоглирид, А-4166; глитазоны: циглитазон, пиоглитазон, энглитазон, троглитазон, дарглитазон, BRL49653; ингибиторы окисления жирных кислот: кломоксир, этомоксир; ингибиторы α-глюкозидазы: акарбоза, миглитол, эмиглитат, воглибоза, MDL-25637, камиглибоза, MDL-73945; β-агонисты: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316243; ингибиторы фосфодиэстеразы: L-386398; агенты, снижающие концентрацию липидов: бенфлуорекс;

средства против ожирения: фенфлурамин и орлистат; комплексы ванадата и ванадия (например, Naglivan®) и комплексы пероксванадия; антагонисты амилина; антагонисты глюкагона;

ингибиторы глюконеогенеза; аналоги соматостатина;

антилипидные агенты: никотиновая кислота, аципимокс, WAG 994; и ингибиторы гликогенфосфорилазы, такие как описаны в WO 96/39385 и WO 96/39384. Прамлинтид ацетат (Symlin™) и натеглинид также рассматриваются в сочетании с соединениями по данному изобретению. Любые сочетания агентов могут вводиться как описано выше.

Данное изобретение также относится к способу лечения ожирения у млекопитающих, который заключается во введении животному, при необходимости такого лечения, эффективного количества соединения, селективного в отношении кишечного МТР, где ED₂₅ соединения, ингибирующего кишечное всасывание жира, по крайней мере, в 5 раз меньше, чем ED₂₅ соединения, снижающего уровень триглицеридов сыворотки. В одном из воплощений, ED₂₅ соединения, ингибирующего внутрикишечное всасывание жира, по крайней мере, в 10 раз меньше, чем ED₂₅ соединения, снижающего уровень триглицеридов сыворотки. В еще одном воплощении, ED₂₅ соединения, ингибирующего кишечное всасывание жира, по крайней мере, в 50 раз меньше, чем ED₂₅ соединения, снижающего уровень триглицеридов сыворотки.

В еще одном воплощении, соединение, селективное в отношении кишечного МТР, является соединением формулы 1 или 1b в одном воплощении, предпочтительном воплощении, более предпочтительном воплощении или особенно предпочтительном воплощении соединением формулы 1 или 1b.

В данном изобретении термин «селективность» относится к более сильному эффекту соединения в первом исследовании, по сравнению с эффектом того же соединения во втором исследовании. В вышеуказанном воплощении данного изобретения первым исследованием является исследование способности соединения ингибировать всасывание жира в кишечнике, и вторым исследованием является исследование способности соединения снижать уровень триглицеридов сыворотки. В предпочтительном воплощении способность соединения ингибировать всасывание жира в кишечнике определяли по ED₂₅ соединения в анализе всасываемости жира в кишечнике, таким образом, что наибольший эффект соединения получали при наблюдении самого низкого абсолютного (числового) значения ED₂₅. В еще одном предпочтительном воплощении способность соединения снижать уровень триглицеридов сыворотки определяли по ED₂₅ соединения в исследовании триглицеридов сыворотки. И опять, наибольший эффект соединения в анализе снижения уровня триглицеридов сыворотки получили при наблюдении самого низкого абсолютного (числового) значения ED₂₅. Иллюстративный пример каждого исследования приведен здесь ниже, но понятно, что в состав данного изобретения входит любое исследование, способное определить эффективность соединения ингибировать всасывание жира в кишечнике или способное определить эффективность соединения снижать уровень триглицеридов сыворотки.

В особенно предпочтительном воплощении соединением, селективным в отношении кишечного МТР, является соединение формулы 1b, где X¹ представляет собой N(R⁴) или O, X² представляет собой C(H); m, n и p все равны 0; R³ представляет собой H или Cl; R⁴ представляет собой CH₃; R⁵ и R⁹ оба представляют собой H; R¹⁰ представляет собой фенил (с нумерацией углеродов 1'-6'), замещенный в 4' положении CF₃, или R¹⁰ представляет собой (C₁-C₆)алкокси; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой (C₁-C₆)алкил или бензил, где бензил необязательно замещен (C₁-C₆)алкилом или (C₁-C₆)алкокси.

Соединения по данному изобретению могут использоваться в связи с другими фармацевтическими агентами, включая другие агенты, снижающие уровень липидов. Такие агенты включают в себя, например, ингибиторы биосинтеза холестерина и ингибиторы всасывания холестерина, особенно ингибиторы HMG-CoA редуктазы и ингибиторы HMG-CoA синтазы; ингибиторы экспрессии гена HMG-CoA редуктазы; ингибиторы CETP; вещества, усиливающие экскрецию желчных кислот; фибраты; ингибиторы всасывания холестерина; ингибиторы АСАТ, ингибиторы скваленсинтазы, ионно-обменные полимеры, антиоксиданты и ниацин. При комбинированном лечении соединения по настоящему изобретению и другие лекарственные средства могут вводиться животным (например, человеку) обычными способами.

Данное изобретение относится к способу лечения атеросклероза; панкреатита, как следствие гипертриглицеридемии; гипергликемии (1), вызывая снижение всасывания жира пищи посредством ингибиро-

вания МТР, (2) снижением уровней триглицеридов посредством ингибирования МТР или (3) снижением всасывания сводных жирных кислот посредством ингибирования МТР; у животных при необходимости такого лечения, который заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения формулы 1, 1b или 2.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей: а) терапевтически эффективное количество первого соединения, где указанное первое соединение является соединением по п.1 или его стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью или гидратом; б) терапевтически эффективное количество второго соединения, где указанное второе соединение выбрано из ингибитора всасывания холестерина, ингибитора СЕТР, ингибитора HMG-CoA редуктазы, HMG-CoA синтазы, ингибитора экспрессии гена HMG-CoA редуктазы, ниацина, антиоксиданта, ингибитора АСАТ или ингибитора скваленсинтазы; и с) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В предпочтительном воплощении данного изобретения, указанное второе соединение выбрано из ловастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина, аторвастатина или ривастатина. В более предпочтительном воплощении данного изобретения, указанное второе соединение является аторвастатином.

Конкретные ингибиторы всасывания холестерина и ингибиторы биосинтеза холестерина подробно описаны ниже. Дополнительные ингибиторы всасывания холестерина известны специалисту в данной области и описаны, например, в РСТ WO 94/00480.

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения может использоваться любой ингибитор HMG-CoA редуктазы. Термин ингибитор HMG-CoA редуктазы относится к соединению, который ингибирует биотрансформацию гидроксиметилглутарил-коэнзима А до мевалоновой кислоты, катализируемую ферментом HMG-CoA редуктазой. Такое ингибирование может быть легко определено любым специалистом в данной области в соответствии со стандартными способами (например, *Methods of Enzymology*, 1981; 71: 455-509 и ссылки, приведенные здесь). Множество этих соединений описано и приведено здесь в качестве ссылки ниже. В патенте США 4231938 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные соединения, выделенные после культивирования микроорганизма, относящегося к роду *Aspergillus*, такие как ловастатин. Также в патенте США 4444784 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны синтетические производные вышеуказанных соединений, такие как симвастатин. Дополнительно, в патенте США 4739073 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные замещенные индолы, такие как флувастатин. Более того, в патенте США 4346227 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны производные ML-236В, такие как правастатин. Кроме того, в европейском патенте 491226 описаны определенные пиридилгидроксигептановые кислоты, такие как ривастатин. Также в патенте США 4647576 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные 6- [2-(замещенные-пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-оны, такие как аторвастатин. Другие ингибиторы HMG-CoA редуктазы хорошо известны специалисту в данной области.

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения может использоваться любой ингибитор HMG-CoA синтазы. Термин "ингибитор HMG-CoA синтазы" относится к соединению, которое ингибирует биосинтез гидроксиметилглутарилкоэнзима А из ацетил-коэнзима А и ацетоацетил-коэнзима А, катализируемый ферментом HMG-CoA синтазой. Такое ингибирование может быть легко определено любым специалистом в данной области в соответствии со стандартными способами (например, *Methods of Enzymology*, 1975; 35: 155-160 и *Methods of Enzymology*, 1985; 110: 19-26 и ссылки, приведенные здесь). Множество этих соединений описано и приведено здесь в качестве ссылки ниже. В патенте США 5120729 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные бета-лактамы производные. В патенте США 5064856 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные производные спиро-лактона, полученные культивированием микроорганизма MF5253. В патенте США 4847271 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные соединения оксетана, такие как производные 11-(3-гидроксиметил-4-оксо-2-оксетаил)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадиеновой кислоты. Другие ингибиторы HMG-CoA синтазы хорошо известны специалисту в данной области.

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения может использоваться любое соединение, снижающее экспрессию гена HMG-CoA редуктазы. Этими агентами могут быть ингибиторы транскрипции HMG-CoA редуктазы, которые блокируют транскрипцию ДНК, или ингибиторы трансляции, которые предотвращают трансляцию мРНК, кодирующую HMG-CoA редуктазу в белок.

Такие ингибиторы могут либо непосредственно действовать на транскрипцию или трансляцию, либо могут быть биотрансформированы в соединения, которые обладают вышеуказанными свойствами, с помощью одного или нескольких ферментов в биосинтетическом каскаде холестерина, либо могут приводить к накоплению изопренового метаболита, который обладает вышеуказанной активностью. Такая регуляция может быть легко определена специалистом в данной области в соответствии со стандартными способами (*Methods of Enzymology*, 1985; 110: 9-19). Несколько таких соединений описаны и приведены в качестве ссылки ниже, тем не менее другие ингибиторы экспрессии гена HMG-CoA редуктазы хорошо известны специалисту в данной области. В патенте США 5041432 (описание которого приведено

здесь в качестве ссылки) описаны определенные производные 15-замещенного ланостерола. Другие окисленные стеролы, которые подавляют биосинтез HMG-CoA редуктазы, описаны E. I. Mercer (Prog. Up. Res., 1993; 32: 357-416).

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения может служить любое соединение, обладающее активностью ингибитора CETP. Термин "ингибитор CETP" относится к соединениям, которые ингибируют белок переноса холестерилового эфира (CETP), опосредующий транспорт различных холестериловых эфиров и триглицеридов от липопротеинов высокой плотности (HDL) до липопротеинов низкой плотности (LDL) и липопротеинов очень низкой плотности (VLDL). Множество этих соединений описано и приведено здесь ниже в качестве ссылки, тем не менее другие ингибиторы CETP хорошо известны специалисту в данной области. В патенте США 5512548 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные производные полипептидов, обладающие активностью ингибиторов CETP, в то время как определенные ингибиторы CETP, производные розенонлактона и фосфат-содержащие аналоги холестерилового эфира описаны в J. Antibiot., 1996; 49 (8): 815-816, и Bioorg. Med. Chem. Lett; 1996; 6: 1951-1954, соответственно.

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения может служить любой ингибитор ACAT. Термин "ингибитор ACAT" относится к соединениям, которые ингибируют внутриклеточную этерификацию пищевого холестерина с помощью фермента ацил CoA:холестеринацилтрансферазы. Такое ингибирование может быть легко определено любым специалистом в данной области в соответствии со стандартными способами, такими как способ Heider et al., описанный в Journal of Lipid Research., 1983; 24: 1127. Множество этих соединений описано и приведено здесь ниже в качестве ссылки, тем не менее другие ингибиторы ACAT хорошо известны специалисту в данной области.

В патенте США 5510379 (описание которого приведено здесь в качестве ссылки) описаны определенные карбоксисульфонаты, тогда как в WO 96/26948 и в WO 96/10559 описаны производные мочевины, обладающие ингибиторной активностью в отношении ACAT.

В аспекте комбинированной терапии по настоящему изобретению в качестве второго соединения служит любое соединение, обладающее ингибиторной активностью в отношении скваленсинтетазы. Термин "ингибитор скваленсинтетазы" относится к соединениям, которые ингибируют конденсацию двух молекул фарнезилпирофосфата до образования сквалена, взаимодействие которых катализируется ферментом скваленсинтетазой. Такое ингибирование может быть легко определено любым специалистом в данной области в соответствии со стандартным способом (Methods of Enzymology 1969; 15: 393-454 и Methods of Enzymology 1985; 110: 359-373 и ссылки, приведенные здесь). Ингибиторы скваленсинтетазы были описаны (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4). В публикации европейской патентной заявки 0567026A1 описаны определенные производные 4,1-бензоксазепина в качестве ингибиторов скваленсинтетазы, и их использование для лечения гиперхолестеринемии, и в качестве фунгицидов. В публикации европейской патентной заявки 0645378A1 описаны определенные семи- или восьмичленные гетероциклы в качестве ингибиторов скваленсинтетазы и их использование при лечении и профилактики гиперхолестеринемии и грибковых инфекций. В публикации европейской патентной заявки 0645377A1 описаны определенные производные бензоксазепина в качестве ингибиторов скваленсинтетазы, эффективные для лечения гиперхолестеринемии или склероза коронарных артерий. В публикации европейской патентной заявки 0611749A1 описаны определенные замещенные аминокислотные производные, эффективные для лечения артериосклероза. В публикации европейской патентной заявки 0705607A2 описаны определенные конденсированные семи- или восьмичленные гетероциклические соединения, эффективные в качестве антигипертриглицеридемических агентов. В публикации PCT WO96/09827 описаны определенные сочетания ингибиторов всасывания холестерина и ингибиторов биосинтеза холестерина, включая производные бензоксазепина и производные бензотиазепина. В публикации европейской патентной заявки 0071725A1 описан способ получения определенных оптически-активных соединений, включая производные бензоксазепина, обладающие активностью в отношении снижения уровней холестерина и триглицеридов плазмы.

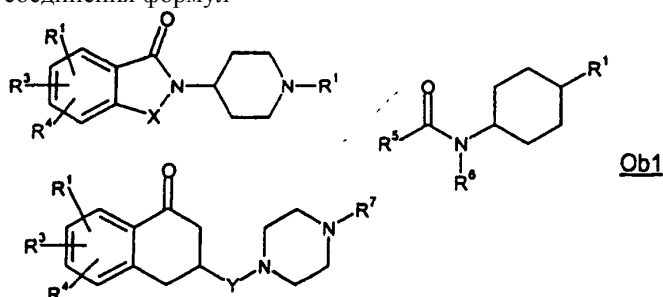
Настоящее изобретение также относится к способу лечения ожирения животных, который заключается во введении животному, страдающему ожирением, соединения по данному изобретению в сочетании с другим агентом против ожирения.

Другие агенты против ожирения предпочтительно выбраны из группы, состоящей из агониста β_3 -адренергического рецептора, агониста холецистокинина-A (ССК-A), ингибитора обратного захвата моноаминов (такой как, сибутрамин), агента симпатомимического агента, серотонинергического агента (такой как фенфурамин или дексфенфлурамин), агониста дофамина (такой как бромкриптин), агониста или миметика рецептора меланоцит-стимулирующего гормона, аналога рецептора меланоцит-стимулирующего гормона, антагониста каннабиноидных рецепторов, антагониста меланин-концентрирующего гормона, лептина, аналога лептина, агониста рецептора лептина, антагониста галанина, ингибитора липазы (такой как, орлистат), агониста бомбезина, антагониста нейропептида-Y, такого как NPY-1 или NPY-5, тиромиметического агента, дегидроэпиандростерона или его аналога, агониста

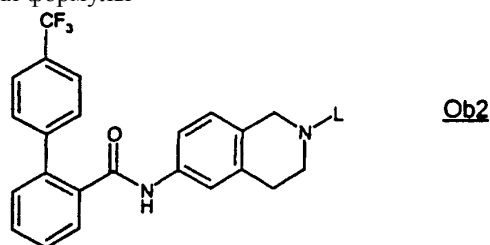
или антагониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора орексина, антагониста урокортин-связывающего белка, агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и цилиарного нейротрофического фактора, такого как аксокин, или антагониста человеческого агути-связанного белка (AGRP). Другие агенты против ожирения также известны специалисту в данной области или могут быть очевидны в свете данного описания.

Особенно предпочтительные агенты против ожирения включают в себя соединения, выбранные из группы, состоящей из сибутрамина, фенфлурамина, дексфенфлурамина, бромкриптина, фентермина, эфедрина, лептина, фенилпропаноламина псевдоэфедрина, {4-[2-(2-[6-аминопиридин-3-ил]-2(R)гидроксиэтиламино)этоксифенил]уксусной кислоты, {4-[2-(2-[6-аминопиридин-3-ил]-2(R)гидроксиэтиламино)этоксифенил]бензойной кислоты, {4-[2-(2-[6-аминопиридин-3-ил]-2(R)гидроксиэтиламино)этоксифенил]пропионовой кислоты и {4-[2-(2-[6-аминопиридин-3-ил]-2(R)гидроксиэтиламино)этоксифенокси]уксусной кислоты.

В предпочтительных воплощениях, дополнительным агентом против ожирения является другой ингибитор МТР/ароВ, выбранный из группы, состоящей из (i) BMS-197636, также известного как 9-[4-[4-(2,3-дигидро-1-оксо-1Н-изоиндол-2-ил)-1-пиперидинил]бутил]-N-пропил-9Н-флуорен-9-карбоксамида; (ii) BMS-200150, также известного как 2-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он; и (iii) BMS 201038, также известного как 9-[4-(4-[2-(4-трифторметилфенил)бензоиламино]пиперидин-1-ил)бутил]-N-2,2,2-трифторэтил-9Н-флуорен-9-карбоксамида; и фармацевтически приемлемых солей (i), (ii) и (iii). В еще одном воплощении, агент против ожирения выбран из агентов, описанных в публикации европейской патентной заявки 0584446A2 и 0643057A1, в последних описаны определенные соединения формул



которые используются в качестве ингибиторов МТР, где заместители, перечисленные в формуле Ob1, такие, как определено в европейском патенте 0643057A1. В еще одном воплощении, агент против ожирения выбран из агентов, описанных в публикации европейской патентной заявки 1099439A2, в которой описаны определенные соединения формулы



где L в формуле Ob2 такой, как описано в EP 1099439A2.

Предпочтительными соединениями, описанными в 1099439A2, являются соединения, выбранные из группы, содержащей 4'-трифторметилбифенил-2-карбоновую кислоту-(2-бутил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амид и 4'-трифторметилбифенил-2-карбоновую кислоту-(2-(2-ацетиламиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амид.

Способы получения вышеуказанных агентов доступны из публикаций; например, фентермин может быть получен, как описано в патенте США 2408345; сибутрамин может быть получен, как описано в патенте США 4929629; орлистат может быть получен, как описано в патенте США 4598089; фенфлурамин и дексфенфлурамин могут быть получены, как описано в патенте США 3198834; бромкриптин может быть получен, как описано в патенте США 3752814 и 3752888; и замещенные аминопиридины, перечисленные выше, могут быть получены, как описано в международной публикации PCT WO 96/35671; описание каждой из этих публикаций приведено здесь в качестве ссылки.

Специалисту в данной области понятно, что определенные соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрически-замещенный атом углерода и, поэтому, могут существовать и/или быть выделены в оптически-активной или рацемической формах. Более того, некоторые соединения могут обладать полиморфизмом. Понятно, что в состав настоящего изобретения включены всевозможные рацемические, оптически-активные, полиморфные и стереоизомерные формы или их смеси, каждая из которых обладает свойствами, эффективными для лечения состояний, указанных здесь выше, в данной области хорошо известно как получить оптически-активные формы (например, разделением рацемической формы способами перекристаллизации, синтезом из оптически-активных исходных продуктов, хираль-

ным синтезом или хроматографическим разделением, используя хиральную стационарную фазу) и как определить эффективность лечения состояний, указанных здесь, с помощью стандартных тестов, описанных здесь ниже.

Настоящее изобретение может быть более понятно с помощью ссылки к подробному описанию и иллюстративным примерам, которые приведены в качестве примеров и не ограничивают воплощения данного изобретения. Термин «соединение формулы 1», как используется здесь, например «фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы 1...» включает в себя дополнительно к их общему описанию соединения, все воплощения, предпочтительные воплощения, более предпочтительные воплощения и особенно предпочтительные воплощения соединений, а также, каждый, пример, описанный ниже.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана диаграмма порошковой рентгенограммы примера предпочтительной формы А соединения, указанного в заголовке, описанного в примере 44. Подробные условия получения образца описаны в примере 44. Диаграмму получали на Siemens D5000, Cu анод, варьируемая щель, область 2-55, размер шага: 0,02; комнатная температура.

На фиг. 2 показаны результаты термического анализа предпочтительной формы А соединения указанного в заголовке, описанного в примере 44 с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. Пик равен 144,068°C; высота пика равна 3,8001 мВ; область пика равна 108,368 мДж; дельта Н равно 37,485 Дж/г; начало соответствует 133,524°C. Анализ проводили в потоке газообразного азота; после выдержки при 40°C в течение 1 мин, нагревания от 40,00 до 200,00°C со скоростью 20°C/мин. Размер образца составлял 2,891 мг.

На фиг. 3 показана диаграмма порошковой рентгенограммы образца предпочтительной формы В соединения, указанного в заголовке, описанного в примере 44. Подробные условия получения образца описаны в примере 44. Диаграмму получали на Siemens

D5000, Cu анод варьируемая щель, область 2-55, размер шага: 0,02; комнатная температура.

На фиг. 4 показана диаграмма порошковой рентгенограммы образца предпочтительной формы G соединения, указанного в заголовке, описанного в примере 44. Подробные условия получения образца описаны в примере 44. Диаграмму получали на Siemens D5000, Cu анод, варьируемая щель, область 2-55, размер шага: 0,02; комнатная температура.

На фиг. 5 показана диаграмма порошковой рентгенограммы образца предпочтительной формы F соединения, указанного в заголовке, описанного в примере 44. Подробные условия получения образца описаны в примере 44. Диаграмму получали на Siemens D5000, Cu анод, варьируемая щель, область 2-55, размер шага: 0,02; комнатная температура.

На фиг. 6 показана диаграмма порошковой рентгенограммы образца промежуточного соединения 2,6 гидрата калиевой соли 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты, полученной в примере 44 стадия (d), как альтернатива С. Подробные условия получения образца описаны в примере 44. Диаграмму получали на Siemens D5000, Cu анод, варьируемая щель, область 2-55, размер шага: 0,02; комнатная температура.

Подробное описание изобретения

Следующие примеры иллюстрируют композиции и способы по настоящему изобретению. Понятно, что настоящее изобретение не ограничено конкретными деталями приведенных ниже примеров.

В следующем далее описании, вместо определенных обычных химических сокращений и сокращений, используемых при описании способов, и их акронимов, использовались сокращения и акронимы, включающие в себя: Me (метил); Et (этил); EtOAc (этилацетат); Bn (бензил); THF (тетрагидрофуран); DMF (диметилформамид); BOC (трет-бутилоксикарбонил, защитная группа); DMAP (1,1'-диметиламинопиридин); Ms (метансульфонил, мезил); DIEA (диизопропилэтиламин); TФУ (трифторуксусная кислота); DIBAL (диизобутилалюминий гидрид); RuBrO₄P (гексафторфосфат бром-триспирролидинофосфония); DEAD (диэтил азодикарбоксилат); Ac (ацетил); экв. (эквивалент); OF (обращенная фаза); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ТСХ (тонкослойная хроматография). Если не указано иначе, под «водой» в следующих описаниях подразумевается вода, которая является деионизированной (также известная как «деминерализованная») или высокоочищенная, например, деионизированная-дистиллированная или деионизированная-многократно-дистиллированная вода. Предпочтительно, все вещества соответствуют, по крайней мере, стандарту USP (фармакопея США).

Соединения формулы 1, и 3 более удобно получать, используя способы, аналогичные способам, известным в областях химии для получения подобных соединений. Типичные способы производства соединений формулы 1 и 3, как подробно описано здесь выше, предусмотрены в качестве дополнительных признаков данного изобретения и проиллюстрированы нижеследующими способами, в которых значения типичных радикалов определены выше, если не указано иначе. Примеры способов получения соединений по настоящему изобретению, как здесь описано, показаны на схемах 1-3 ниже и в следующем описании. В нижеследующих схемах, если не указано иначе, заместители R¹ - R¹⁵, R^a - R^c, L, X, Z¹ и Z² такие, как описано выше.

Соединения формул 1, 2 и 3 обычно получают путем образования амидных связей между группами А, В и С, показанных в табл. 1 ниже, где в соединениях формулы 1, В представляет собой В1; в соединениях формулы 2, В представляет собой В2; и в соединениях формулы 3, В представляет собой В3; где L^c представляет собой карбоновую кислоту или ее активированную форму, как описано ниже, и амидные связи образованы между группой L^c А и аминогруппой $-NHR^9$, и между группой L^c В и амин- NHR^5 С, соответственно. Специалистам в данной области необходимо принять во внимания существование множества хорошо известных способов образования амидных связей, и что обычно не важно какая амидная связь образуется первой. Также, специалистам в данной области необходимо принять во внимания, что группы А, В и С либо коммерчески доступны, либо могут быть легко получены, используя вещества и способы, которые хорошо используя вещества и способы, которые хорошо известны в данной области, а также способы и процедуры, описанные здесь. Например, соединения, содержащие группу А, где Х представляет собой $C(R^c)$, и R^{10} представляет собой фенил, являются коммерчески доступными, например, 2-бифенилкарбоновая кислота, 4'-(метил)-2-бифенилкарбоновая кислота и 4'-(трифторметил)-2-бифенилкарбоновая кислота. Более того, многочисленные соединения пиридил-фенила (Х представляет собой N, и R^{10} представляет собой фенил) и бипиридила (Х представляет собой N, и R^{10} представляет собой пиридил) также легко доступны. Соединения группы В легко образуются из коммерчески доступных индолов (В1, В2), бензо[б]фуранов (В3) или бензо[б]тиофенов (В3), а также с помощью способов и процедур, описанных здесь. Соединения группы С легко получить из коммерчески доступных фенилглицинов, где карбамоильная группа $C(O)NR^6R^7$ образуется между группой карбоновой кислоты фенилглицина и амином NR^6R^7 . Типичные процедуры образования каждой из этих групп и амидных связей между ними подробно рассмотрены ниже. На представленных ниже схемах, приведены примеры различных способов образования соединений формул 1 и 3, используя синтетические предшественники, описанные выше.

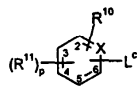
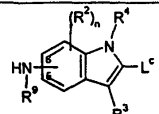
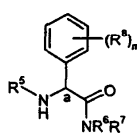
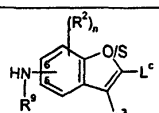
Таблица 1		
А	В	С
	 "B1"	
	 "B3"	

Схема 1

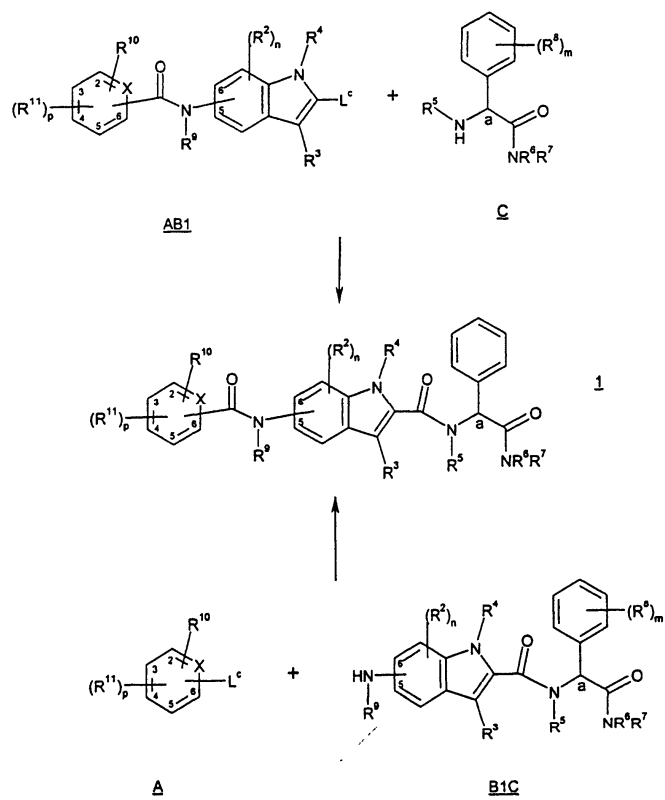


Схема 2

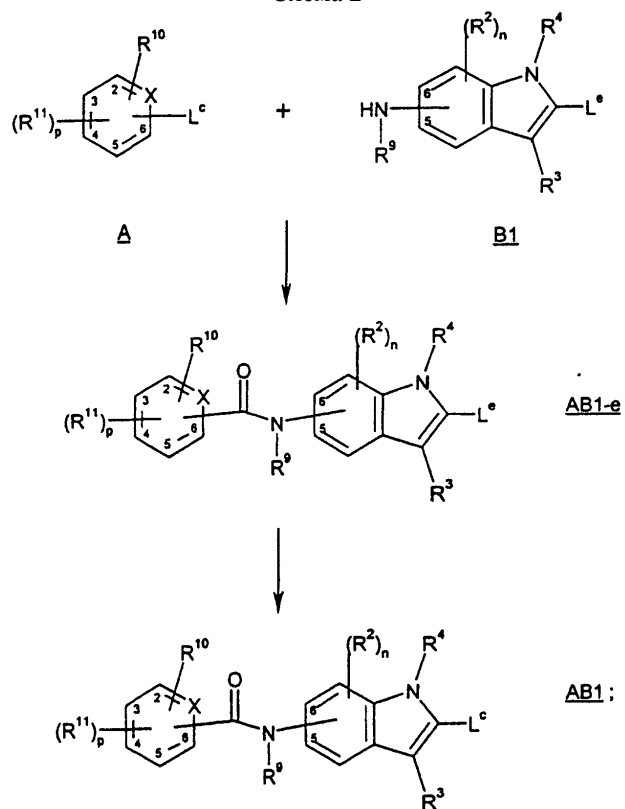
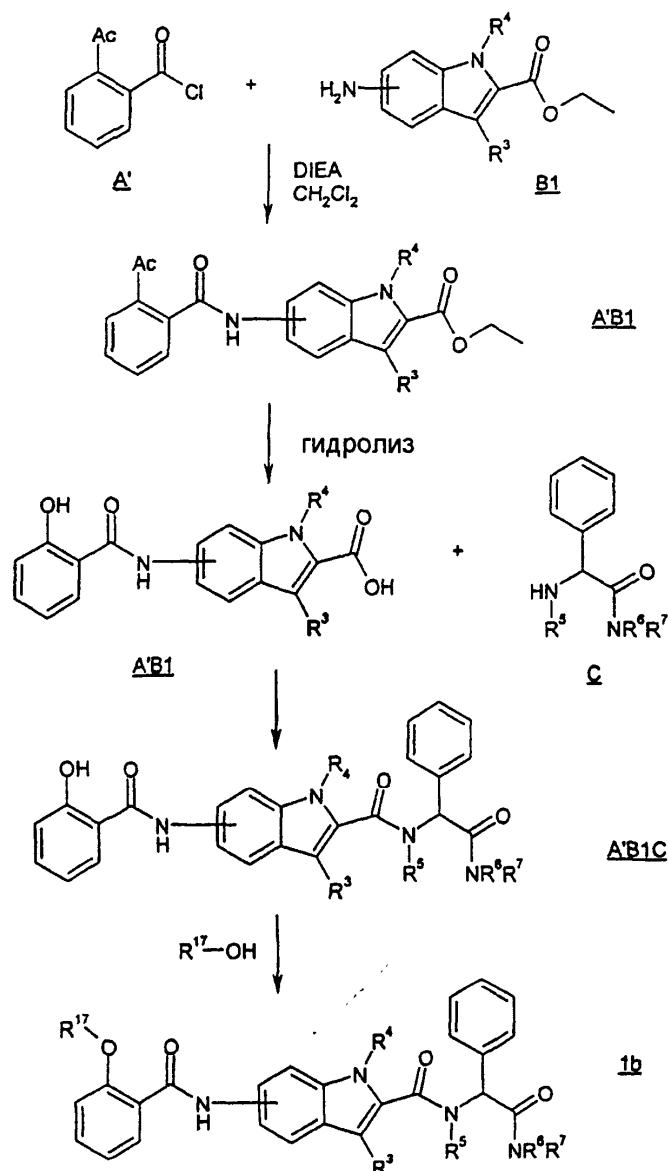


Схема 3



На схеме 1 проиллюстрирован способ получения соединения формулы 1, который включает в себя взаимодействие соединения формулы AB1 с амином формулы C, или взаимодействие соединения формулы A с амином формулы B1C, где L^c представляет собой карбоновую кислоту, предпочтительно, активированную карбоновую кислоту. В обоих случаях, соединение формулы 1 получают образованием амидной связи.

Активированные карбоновые кислоты соединения формулы A и AB1 легко образуются с помощью обычных способов, например, когда -L^c представляет собой -COOH, то путем взаимодействия свободной кислоты с карбодиимидом, например, с гидрохлоридом 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида («EDC») или с 1,1'-карбонилдиимидазолом («CDI»). Если используется EDC, то он преимущественно может быть полимер-связанным, как описано в патенте США 5416193. Реакцию амидного связывания, предпочтительно, проводят в присутствии подходящего основания. Например, подходящим основанием для использования в реакции связывания является полимер-связанный амин, такой как полимер-связанный морфолино-полистирол. Предпочтительно, реакцию проводят в присутствии спирта, например, C₁-C₄ спирта, такого как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол. Альтернативно, карбоновая кислота может быть активирована путем преобразования ее соответствующего кислого хлорида, например, обработкой оксалилхлоридом в метиленхлориде в присутствии каталитического количества ДМФ. Соединения A, C, AB1 и B1C, и, каждый, их синтетический предшественник и промежуточный продукт легко получают, используя хорошо известные способы образования амидных связей, и также способами, описанными здесь.

Другим примером способа образования амидной связи между AB1 и C из соединения AB1, где L^c представляет собой карбоновую кислоту, является взаимодействие AB1, C, и PyBroP (около 1 экв.) в метиленхлориде с последующим добавлением диизопропилэтиламина (2-3 экв.) и перемешиванием при

комнатной температуре от около 30 мин до 24 ч. Растворитель может быть упарен и продукт очищен с помощью ТСХ или флэш-хроматографии, используя этилацетат/гексан в качестве элюирующего растворителя.

Кроме того, другим примером способа образования амидной связи между АВ1 и С, где L^c представляет собой карбоновую кислоту, является во-первых объединение кислоты (АВ1) с гидрохлоридной солью N,O-диметилгидроксиламина и PyBrOP в метиленхлориде с последующим добавлением диизопропилэтиламина и перемешиванием в течение нескольких часов. Полученный N,O-диметилгидроксиамид кислоты очищают с помощью флэш-хроматографии и затем обрабатывают DIBAL в ТГФ до получения соответствующего альдегида (то есть, L^c представляет собой C(O)H). Затем альдегид АВ1 суспендируют в метиленхлориде с С и уксусной кислотой, и после перемешивания в течение около 30 мин добавляют NaB(OAc)₃H и хлороформ, и соединение формулы 1 очищают из органического слоя, например, с помощью флэш-хроматографии, используя метанол/хлороформ.

Способ, проиллюстрированный на схеме 1, включающий взаимодействие соединения формулы А с амином формулы В1С, является выгодным при использовании серии групп А, то есть, фенила или пиридила карбоновых кислот, как показано на схеме 1, или других карбоновых кислот. В данном случае соединение формулы 1 или формулы 1b могут быть образованы между соединением формулы В1С и группой А, или другой карбоновой кислотой, путем взаимодействия А или другой кислоты со смесью, содержащей В1С, EDC и DMAP в метиленхлориде, предпочтительно при комнатной температуре с последующим добавлением N,N-диметилэтилендиамина, и с последующей очисткой соединения формулы 1.

На схеме 2 проиллюстрирован способ получения соединений формулы АВ1. На схеме 2 соединение формулы А взаимодействует с 5-амино- или 6-аминоиндолом формулы В1, где L^c представляет собой сложный эфир карбоновой кислоты, с образованием соединения АВ1-е и последующим гидролизом L^c с образованием соединения АВ, несущего группу карбоновой кислоты L^c, которая, как описано выше, может использоваться в способе схемы 1 непосредственно или в форме активированной кислоты. Группа L^c преимущественно может быть -COOR^d, где R^d представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу или ее замещенный аналог; предпочтительно, R^d представляет собой метил или этил, более предпочтительно, этил. Когда -L^c представляет собой, например, -COCl, то есть, кислый хлорид, тогда реакцию между А и В1 можно проводить в метиленхлориде и пиридине или, в предпочтительном воплощении, как описано в примере 44. АВ1-е может подвергаться гидролизу (или, по другому, снятию защиты) с образованием АВ1 любым обычным способом, например, путем добавления водного LiOH к раствору соединения в ТГФ и метаноле, или, в предпочтительном воплощении, как описано в примере 44, где соединение АВ1 обладает выгодными свойствами фильтрации, например, когда L^c представляет собой -COOH и подкисление проводят при повышенной температуре, и, предпочтительно, когда L^c представляет собой -COOK⁺, кристаллизующуюся в виде 2,5 моль гидрата.

Кроме того, другое воплощение способа получения соединения формулы 1, где R¹⁰ представляет собой формулы -OR¹⁷, показано на схеме 3. В данном способе амидная связь образуется между А'В1 и С, где А' представляет собой аналог группы R¹, за исключением того, что R¹⁰ представляет собой, например, ацетил или тиоэфир, примером которого является соединение, такое как ацетилсалицилоилхлорид. В данном способе соединение формулы А'В1 образуется аналогично способу, показанному на схеме 2, путем добавления к смеси, содержащей около 1 эквивалента В1 (форма сложного эфира, то есть, имеющая «L^c» во 2-положение) и диизопропилэтиламин (2 экв.) в метиленхлориде, около одного эквивалента А', с последующим гидролизом сложной эфирной группы Le соединения А'В1 с получением группы карбоновой кислоты L^c и (предпочтительно как часть той же стадии) гидролизом ацетильной группы А' с образованием спирта. Затем спирт/кислота А'В1 взаимодействует с С, как описано выше, в присутствии PyBrOP с получением гидрокси-замещенного соединения А'В1С, гидроксильная группа которого может затем быть преобразована в OR¹⁷ путем взаимодействия со спиртом R¹⁷ОН.

Соединения формулы А хорошо известны, и коммерчески легко доступны или их получают из коммерчески доступного бифенила, бипиридила или соединений фенил-пиридила, замещенных по крайней мере одной группой карбоновой кислоты или содержащей по крайней мере один заместитель, способный к преобразованию в группу карбоновой кислоты. Примеры подходящей группы А и способов их получения могут быть найдены, например, в патенте США 6121283, который приведен здесь в качестве ссылки в своем полном объеме. Особенно предпочтительной группой формулы А является 4'-(трифторметил)-2-бифенилкарбоновая кислота, которая является коммерчески доступной; другие группы А являются коммерчески доступными или могут быть легко получены из коммерчески доступных аналогов с помощью способов, хорошо известных в данной области.

Соединения формулы В1 могут быть легко получены из хорошо известных или коммерчески доступных индолов, например этилового эфира 5-нитро или 6-нитроиндол-2-карбоновой кислоты («индольный эфир»). Для получения группы В1, где R⁴ представляет собой алкил или алкоксиалкил, индольный эфир в подходящем растворителе, например ДМФ, может быть обработан приблизительно одним эквивалентом гидрида натрия с последующим добавлением небольшого молярного избытка йодида алкила или йодида алкоксиалкила, например йодид метила, метилового эфира йодметила, йодида этила, 2-йодпропан и тому подобное, с последующим гашением кислотой, например HCl, и соответствующим

выделением с получением индольного эфира алкила или алкоксиалкила. Альтернативно алкилирующим агентом может быть алкилсульфонатный эфир, например, метилтозилат, и основанием может быть неорганическая соль, например, карбонат калия, и продукт, получаемый после соответствующего выделения, такой, как описано в примере 44. В еще одном воплощении, группа В1, где R^4 представляет собой алкил или алкоксиалкил, и $L^c = R^4$, может быть получена путем воздействия коммерчески доступной 5-нитро или 6-нитроиндол-2-карбоновой кислоты в аналогичных условиях с установленной стехиометрией.

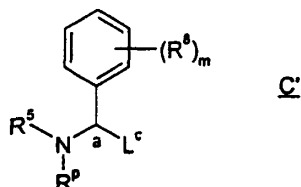
Независимо или после алкилирования индольного эфира, соединение В1, где R^3 представляет собой галоген, то есть, хлор, бром или йод, может быть получено путем обработки индольного эфира с помощью N-галогенсукцинимидов в подходящем растворителе, например ТГФ, с последующей нейтрализацией и выделением.

После галогенирования и/или алкилирования (или алкоксиалкилирования) 5-нитро или 6-нитрогруппа любого полученного индольного эфира (то есть, R^3 представляет собой Н или галоген, и R^4 независимо представляет собой Н, алкил или алкоксиалкил) может быть затем восстановлена, например, с помощью гидразингидрата и никеля Ренея в подходящем растворителе, например, метаноле, с получением 5-амино- или 6-аминоиндольного эфира. В качестве варианта, нитрогруппа может быть каталитически гидрирована с катализатором на основе палладия, например, палладий на угле. Альтернативно, нитрогруппа может каталитически гидрирована с катализатором на основе палладия. Альтернативно, нитрогруппа может подвергаться каталитическому гидрированию с переносом, используя катализаторы на основе палладия и источники не газообразного водорода, например соль амина с муравьиной кислотой, такая как формиат аммония, с последующим соответствующим выделением, таким, как описано в примере 44. 5-Амино- или 6-аминоиндольные эфиры В1 могут быть выделены преимущественно как их соли с сильными кислотами, например соляной кислотой. Альтернативно, 5-амино или 6-аминоиндольные эфиры могут сохраняться в растворе для использования непосредственно в следующей стадии синтеза.

Затем 5-амино- или 6-аминоиндольный эфир может взаимодействовать с соединением формулы А, как показано на схеме 2, с образованием соединения АВ1-е, где R^9 представляет собой водород. Азот амидной группы АВ1-е, необязательно алкилированный, например, метилированием свободного радикала, используется для получения R^9 = метил предпочтительно перед гидролизом сложного эфира карбоновой кислоты до соответствующей 2-карбоновой кислоты или активированной кислотной формы соединения формулы В1, как используется здесь на схеме 1.

Соединения формулы В3 также легко получить из хорошо известных или коммерчески доступных индолов, например 5-нитро или 6-нитробензофуран-2-карбоновой кислоты. Сначала кислоту этерифицируют, и затем нитрогруппу восстанавливают до амина, в обоих случаях используя обычные способы, описанные здесь, и амидные связи между А, В3 и С легко образуются с образованием соединения формулы 1b, используя способы, описанные здесь, для связывания В1 и А (или А') и С.

Соединения формулы С легко получают способами, аналогичными способом, описанным выше, путем образования амидной связи между аналогом фенил-глицин аминокислоты, например



и амином формулы HNR^6R^7 , где R^p представляет собой Н или защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил («BOC»). Различные воплощения способов получения соединения формулы С были описаны выше, а иллюстративные примеры приведены ниже.

Один из примеров способа получения соединения формулы С, где, например, R^7 представляет собой бензил, и R^5 представляет собой метил, включает в себя взаимодействие коммерчески доступного (S)-N-трет-бутоксикарбонил-2-фенилглицина, гидрата 1-гидроксibenзотриазола и N,N'-дициклогексилкарбодиимида в дихлорметане, и, после перемешивания, медленное добавление при перемешивании N-метилбензиламина в дихлорметане, проводя все при 0-5°C. Полученную взвесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, затем фильтруют и твердые продукты промывают дихлорметаном. Объединенный фильтрат предпочтительно подвергают дополнительной промывке водным раствором слабого основания и затем водным раствором слабой кислоты, и, наконец, промывают водой с получением раствора дихлорметана амида фенилглициновой кислоты, где фенилглициновая аминогруппа (см. табл. 1, NHR^5 соединения С) является защищенной трет-бутоксикарбонил. После очищения фенилглицин амид защищают, например, путем добавления концентрированной соляной кислоты, и продукт в форме кристаллического моногидрата осаждают добавлением трет-бутилметилового эфира и затравки, затем проводят промывку трет-бутилметиловым эфиром и сушку с получением продукта С с большей оптической чистотой по сравнению с его N-защищенным предшественником. Предпочтительная твердая форма продукта С, охарактеризованная с помощью данных XRD (рентгеновская дифракция), показана на табл. 12, как описано ниже.

На табл. 12 показаны значения 2-тета имитированной структуры рентгеновской дифракции порошка промежуточного соединения моногидрата гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, описанного в примере 44, стадия (е). Данные были симитированы, используя первичные данные, полученные с помощью монокристаллической рентгеновской дифракции.

Ложные отраженные сигналы 2-тета и относительную интенсивность рассчитывали, исходя из монокристаллической структуры, используя модуль "дифракция-кристалл" [исправлено no. 99.0102] Cerius2 [версия 4.2 Mat. Sci.]. Соответствующими моделирующими параметрами являлись:

Длина волны = 1,54178 Å

Поляризующий фактор = 0.5

Размер кристалла = 500 x 500 x 500 Å

Форма лоренцевых пиков

Таблица 12			
2-тета угол (°)	интенсивность (%)	2-тета угол (°)	интенсивность (%)
5.673	100.00	25.654	9.48
11.359	8.38	25.699	2.71
12.848	23.61	25.767	5.84
13.354	8.19	25.862	2.18
13.930	8.67	26.425	2.02
14.091	3.57	26.665	3.22
15.374	3.21	26.894	2.36
15.750	3.88	27.054	4.25
16.668	16.53	27.556	7.66
17.501	5.36	27.983	2.97
17.691	6.87	28.071	7.04
17.790	5.31	28.547	5.53
18.073	2.47	28.763	3.60
18.886	2.17	28.771	3.31
19.361	42.54	29.351	10.87
19.363	26.18	29.578	5.76
19.575	3.55	29.983	8.44
19.633	2.40	30.830	8.48
19.922	3.34	31.115	9.03
20.103	15.17	31.746	4.06
20.216	2.38	31.807	3.79
21.352	5.08	32.401	2.28
21.417	6.47	32.540	3.47
22.022	5.00	33.326	2.08
22.750	14.75	33.802	2.28
22.817	6.19	36.240	3.98
22.832	2.63	37.491	2.71
23.948	6.50	38.312	2.03
23.954	5.24	38.360	4.67
24.322	2.66	39.406	2.45
24.399	3.20	39.752	3.11
24.471	5.84	40.510	2.81
24.681	2.98	43.483	2.17
24.761	21.22		

В еще одном примере способа получения соединения формулы С, где R⁶ представляет собой метил и R⁷ представляет собой бензил, (RS)-N-трет-бутоксикарбонил-2-фенилглицин, коммерчески доступный или полученный из (RS)-2-фенилглицина с помощью способов, хорошо известных в данной области, объединяли с гидратом 1-гидроксibenзотриазола, коммерчески доступным N-метилбензиламином и гидрохлоридом N-[3-(диметиламино)пропил-N'-этилкарбодиимидом в дихлорметане, и полученную смесь перемешивали в течение около 24 ч. Полученную смесь подвергали водной обработке, аналогично опи-

санной выше, с получением (трет-бутил (RS)-2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилкарбамата, который может быть обработан трифторуксусной кислотой и триэтилсиланом в дихлорметане, с последующей водной обработкой с получением (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида.

Соль фенилглицинамида может быть получена, например, путем обработки амида, например, ((RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида), с помощью ди(о-толуол)-L-винной кислоты в подходящем растворителе с получением соли ди(о-толуол)-L-тарtrate. Тартратные соли фенилглицинамидов могут распадаться с получением амида, который может быть очищен в виде его гидрохлоридной соли.

В еще одном воплощении способа получения соединения формулы С, коммерчески доступный (RS)-DL-2-фенилглицин преобразовывали в (RS)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2,5-дион, используя способы, хорошо известные в данной области, аналогичные способам вышеприведенных примеров, затем объединяли с коммерчески доступным N-метилбензиламином. Полученную смесь затем подвергали водной обработке, получая фенилглицинамид, который может быть очищен в виде гидрохлоридной соли, как описано.

В еще одном воплощении рацемические соединения формулы С могут быть разделены с помощью селективного осаждения одного энантиомера этой соли с оптически насыщенной хиральной кислотой, примеры чего хорошо известны в данной области, из подходящих растворителей, например, метанола и этанола. Такие оптически насыщенные хиральные кислоты могут быть природными или синтетическими. Осажденные соли могут быть гидратами или сольватами. Разложение этих солей дает оптически насыщенные свободные амины формулы С, которые могут быть очищены как таковые или в виде подходящих солей, используя подходящие растворители.

В предпочтительном воплощении, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамид (10,0 г) обрабатывали ди(о-толуол)-L-винной кислотой (15,2 г) в метаноле (167 мл) при 20°C. Выпавшую соль фильтровали и промывали метанолом, затем сушили с получением ди(о-толуол)-L-тарtrate (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида (11,73 г, 46,6%) с 92,7% д.и. (хиральная ВЭЖХ). Это вещество (1,00 г) вновь суспендировали в горячем метаноле (8, 8 моль) с получением ди(о-толуол)-L-тарtrate (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 99% д.и. (0,79 г, 79% регенерирования) после фильтрации, промывки и сушки. Тартратные соли, образованные, как описано, могут распадаться с получением свободного амина формулы С, то есть (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, который может быть успешно очищен путем образования соли с нехиральной кислотой в присутствии соответствующих растворителей, например, осаждением гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида из смесей пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира, как описано.

В еще одном воплощении рацемическое соединение формулы С может быть разделено посредством избирательной перекристаллизации, из подходящего растворителя, из его соли с оптически насыщенной хиральной кислотой, например, ди(о-толуол)-L-тарtrate (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, полученной как описано выше, с получением диастереомерно обогащенных солей, например, ди(о-толуол)-L-тарtrate (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида. Разложение этих солей дает оптически насыщенные свободные амины формулы С, которые могут быть успешно выделены и использованы в виде гидрохлорида, например, гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида, как описано.

В еще одном воплощении, когда оптически насыщенные соединения С являются предпочтительными, нежелательный энантиомер соединения С может быть возвращен в способ путем рацемизации. В более предпочтительном воплощении, рацемизацию применяли на маточных растворах, полученных при разделениях, описанных в предыдущих воплощениях, путем (а) необязательно, изменения природы растворителя и путем (b) кипячения с обратным холодильником в присутствии каталитического количества карбонильного соединения, например, 2-хлорбензальдегида, что позволяет, таким образом выделить вторые порции диастереомерно обогащенных солей, содержащих желаемый энантиомер соединения С, например, ди(о-толуол)-L-тарtrate (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 92% д.и. с приблизительно 50% выходом раствора исходных этанольных маточных растворов. В еще более предпочтительном воплощении, катализируемую рацемизацию проводят при подходящей температуре и концентрации *in-situ*, в способе разделения в подходящем растворителе, перед выделением первой порции продукта; такое «динамическое разделение» дает выход первой порции продукта значительно выше чем 50%, получаемых при обычных разделениях солей. Динамическое разделение хорошо известно в данной области, но считается не традиционным и сильно зависит от конкретного вещества.

В еще одном воплощении способа получения оптически обогащенного соединения формулы С, коммерчески доступный гомахиральный (S)-L-2-фенилглицин преобразовывают в соответствующий (S)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2,5-дион, используя способы, хорошо известные специалисту в данной области, который затем может взаимодействовать с коммерчески доступным N-метилбензиламином. Полученную смесь затем подвергали обработке водой с получением оптически обогащенного фенилглицинамида, например, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида с 43% э.и. и 49% выходе, который может быть очищен в виде своей гидрохлоридной соли, как описано или ди(о-толуол)-L-тарtrate.

Биологические исследования

Селективность ингибиторов МТР/секреции аро В определяли с помощью нижеследующих протоколов.

Ингибирование всасывания жира

В качестве тестируемых субъектов использовали здоровых самок мышей CF1 (Charles River) весом 18-20 г в момент поступления. Мышей размещали группами по 10 в стандартные клетки и давали одну неделю до тестирования на акклиматизацию. Перед исследованием мышей помещали в отдельную процедурную комнату и кормили в течение ночи. Каждая обрабатываемая группа обычно состояла из 5 мышей.

Исследуемое соединение предпочтительно находилось в виде порошка в стеклянной пузырьке. Дозируемый раствор (0,10 мл/25 г веса тела), содержащий эмульсию миглиола 812 (20%), хремафора (5%), воды (75%), вводили пероральным путем через зонд. Соответствующий объем миглиола сначала добавляли к исследуемому соединению и проводили интенсивное перемешивание пузырька в течение приблизительно 1 мин. Затем добавляли соответствующий объем кремафора и пузырек снова интенсивно перемешивали, как указано выше. Затем добавляли соответствующий объем воды и эмульсию получали при интенсивном перемешивании и краткой ультразвуковой обработке.

Жидкость для кормления хомяка, (Bioserve F0739) (объем дозы 0,5 мл/25 г масса тела) получали путем добавления в лабораторный смеситель (на каждые необходимые 10 мл) 2,5 г порошка для жидкости для кормления, 10 мл воды и 5 микрокюри глицерин-³H-триолеата (Amersham TRA191). Затем смесь перемешивали на высокой скорости в течение приблизительно 1 мин. Жидкость для кормления хранили при 4°C перед использованием.

Пробирки для образцов взвешивали (Falcon, 15 мл, конусообразный, полипропилен). Затем в каждую пробирку добавляли три миллилитра 2,5 н. КОН.

После ночи, проведенной без пищи, каждой мыши вводили дозу (объемы смотри выше) исследуемого соединения и сразу давали жидкую пищу. В каждом исследовании были положительные (известный эффективный ингибитор МТР) и отрицательные контрольные группы (носитель). Один сцинциляционный пузырек ориентировочно разделяли на 30 мышей для определения активности начального болюса.

Через два часа после введения дозы соединения к мышам применяли эвтаназию путем ингаляции диоксида углерода, брюшную полость раскрывали и брали маленький кусочек кишки и помещали в коническую пробирку КОН. Каждую пробирку затем взвешивали.

Пробирки с кусочком кишки затем помещали на 75°C водяную баню в течение 1,5-2 ч. После обработки ультразвуком пробирки интенсивно перемешивали и в 20 мл пробирки для жидкой сцинциляции помещали 200 мкл сапоната. Образцы обесцвечивали (в течение 30 мин), добавляя 200 мкл 30% (об/об) перекиси водорода. Каждый образец нейтрализовали добавлением 200 мкл 3 н. HCl. Добавляли десять мл Ready Safe® (Beckman) жидкости для проведения жидкой сцинциляции и образцы подсчитывали на сцинциляционной системе Beckman Coulter LS 6500.

Расчет проводили следующим образом:

- масса сапоната = масса пробирки (КОН + кусочек кишки) - масса пустой пробирки
- фракция сапоната = $0,22 / \text{масса сапоната}$ (плотность сапоната = 1,1 г/мл; следовательно масса aliquоты равна 0,22 г)
- общий DPM для полного кишечника = DPM образца/фракция сапоната
- начальный болюс DPM рассчитывали путем усреднения значений из ориентировочной дозы сцинциляционных пузырьков.
- фракция болюса, восстановленная из кишки (процент получения) = общий DPM/значение болюса.
- процент восстановленной фракции болюса каждой исследуемой группы = средний процент восстановленной фракции болюса каждой мыши.

Объяснение результатов:

Для сравнения с эффективностью исследуемого соединения, был подсчитан ED₂₅ для кишечного всасывания жира.

(Средний) процент восстановленных триглицеридов (процент невсосавшихся и оставшихся в кишечнике) контрольной группы, которой вводили носитель, задавали как 0%, и (средний) процент восстановленных триглицеридов контрольной группы, которой вводили соединение, задавали как 100%. Аналогичный расчет применяли для получения значений процента восстановленного объема, полученного при введении исследуемого соединения, и получали установленный процент восстановленного объема (% восстановленного объема при введении исследуемого образца - % восстановленный объем контрольной группы, которой вводили носитель/(% восстановленного объема положительной контрольной группы - % восстановленного объема контрольной группы, которой вводили носитель)). Затем рассчитывали ED₂₅ путем построения графика концентрации соединения относительно установленный процент восстановленного объема.

Снижение уровня триглицеридов сыворотки

В качестве тестируемых субъектов использовали здоровых самок мышей CF1 (Charles River) весом 18-20 г в момент поступления. Мышей размещали группами по 10 в стандартные клетки и давали одну неделю до тестирования на акклиматизацию. Перед исследованием мышей помещали в отдельную процедурную комнату и кормили в течение ночи. Каждая обрабатываемая группа обычно состояла из 5 мышей.

Исследуемое соединение предпочтительно находилось в виде порошка в стеклянном пузырьке. Дозируемый раствор (0,250 мл/25 г веса тела), содержащий эмульсию миглиола 812 (40%), хремафора (10%), воды (50%), вводили пероральным путем через зонд. Соответствующий объем миглиола сначала добавляли к исследуемому соединению и проводили интенсивное перемешивание пузырька в течение приблизительно 1 мин. Затем добавляли соответствующий объем хремафора и пузырек снова интенсивно перемешивали, как указано выше. Затем добавляли соответствующий объем воды и эмульсию получали при интенсивном перемешивании и краткой ультразвуковой обработке.

После ночи, проведенной без пищи, каждой мыши вводили дозу (объемы см. выше) исследуемого соединения, с незамедлительным приемом жидкости для кормления. Через 1 ч после введения дозы соединения к мышам применяли эвтаназию путем ингаляции диоксида углерода и собирали кровь для количественного анализа триглицеридов.

Значения триглицеридов сыворотки количественно оценивали, используя критические точки калориметрического анализа (Wako Triglyceride E kit # num 432-4021) на спектрофотометре для прочтения планшетов Spectra Max 250 с программным обеспечением Softmax Pro. Все образцы были дублированы.

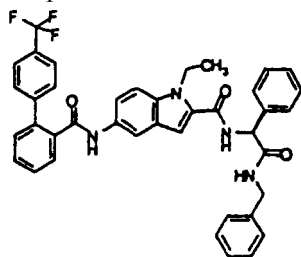
Для сравнения значений триглицеридов рассчитывали процентное отклонение от контроля. Среднее значение триглицеридов исследуемого соединения делили на среднее значение триглицеридов группы, которой вводили носитель, умножали на 100 и затем отнимали от 100%. Затем подсчитывали значение ED₂₅ путем построения графика концентрации соединения относительно процентного отклонения от контроля.

Относительные значения ED₂₅ при снижении уровня триглицеридов и ED₂₅ при ингибировании кишечного всасывания жира использовали в виде средних значений для сравнения селективности исследуемого соединения.

Когда при получении и в примерах ниже использовалась ВЭЖХ, то обычно, если не указано иначе, использовались следующие условия: используемой колонкой была колонка Phenomenex Luna™ C-8 (3,0 x 250 мм), и колонку элюировали, используя градиент 90% А 10% В- 100% В в течение 45 мин, где растворителем А была 0,1% муравьиная кислота и растворителем В был ацетонитрил. Колонку прогоняли на системе Agilent 1100 MSD.

Примеры

Пример 1. {2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид (S)-1-этил-5-[(4'-трифторметил-бифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты:



(a) Этиловый эфир 1-этил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Этиловый эфир 5-нитро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (5 г, 21,3 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. К вышеуказанному раствору порциями добавляли гидрид натрия (1,02, 25,5 ммоль, 60% в минеральном масле) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К вышеуказанному раствору добавляли этилиодид (6,5 г, 42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этанол (30 мл) и смесь выливали в холодную воду (800 мл). Сырой продукт собирали фильтрацией и непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (5 г).

(b) Этиловый эфир 5-амино-1-этил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Этиловый эфир 1-этил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (5 г, 19,1 ммоль) стадии (a) растворяли в EtOH/н-PrOH (100 мл, 1/1). К вышеуказанному раствору добавляли гидроксид палладия (1,14 г) и формиат аммония (3,92 г, 62,2 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и катализатор отфильтровывали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в дихлорметане (300 мл) и промывали NaHCO₃ (150 мл x 2). Органический слой собирали, сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии до получения желаемого продукта (4 г, 90%).

(с) Этиловый эфир 1-этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

4'-Трифторметилбифенил-2-карбоновую кислоту (5,04 г, 18,95 ммоль) и этиловый эфир 1-этил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (4,00 г, 17,23 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). К вышеуказанной смеси добавляли DIEA (8 г, 61,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К вышеуказанному раствору одной порцией добавляли PyBroP (9,63 г, 20,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Осадок отфильтровывали и промывали холодным DCM с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 54,4%).

(d) 1-Этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К MeOH/H₂O (110 мл, 10/1) добавляли этиловый эфир 1-этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 9,37 ммоль). К вышеуказанной смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (1,5 г, 35,7 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и осадок растворяли в H₂O (500 мл). Раствор подкисляли с помощью 6 н. HCl до pH 2. Твердый продукт собирали фильтрацией и сушили в вакууме (4,0 г, 94,5%).

(е) трет-Бутиловый эфир (S)-(бензилкарбамоилфенилметил)карбаминовой кислоты

(S)-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусную кислоту (1,00 г, 4 ммоль) растворяли в DCM (15 мл). К вышеуказанной смеси добавляли бензиламин (0,428 г, 4 ммоль) и DIEA (0,65 г, 5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут. К вышеуказанному раствору одной порцией добавляли PyBroP (2,10 г, 4,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл) и промывали NaHCO₃ (50 мл x 2, насыщенный). Органический слой собирали и сушили (Na₂SO₄), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с получением желаемого продукта (0,85 г, 62%).

(f) Гидрохлорид (S)-2-амино-N-бензил-2-фенилацетамида

трет-Бутиловый эфир

(S)-(бензилкарбамоилфенилметил)карбаминовой кислоты (0,85 г, 2,50 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (10 мл, 4,0М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением желаемого продукта с количественным выходом.

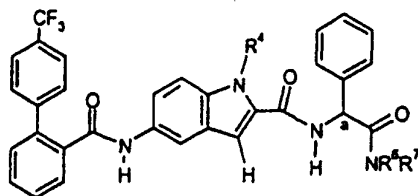
(g) [2-(Бензиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амид (S)-1-этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

1-Этил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (0,05 г, 0,11 ммоль) и гидрохлорид (S)-2-амино-N-бензил-2-фенилацетамида (0,031 г, 0,11 ммоль) объединяли в DCM (3 мл) и к вышеуказанной смеси добавляли DIEA (1,1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли одной порцией PyBroP (0,077 г, 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Затем сырую смесь очищали с помощью ВЭЖХ до получения желаемого продукта (52,7 мг). Время удержания ВЭЖХ равно 16,892 мин; мол. мас. (вычислено) 674,7; MS (найдено) 675,2.

Примеры 2-24 получали аналогично вышеуказанному примеру. В каждом примере 2-24, группа А, содержащая (4'-трифторметил)-бифенил-2-карбонил, присоединена к 5-аминогруппе В1.

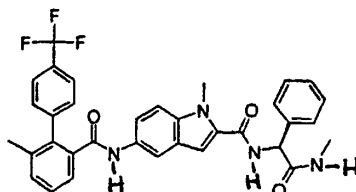
В примерах 6, 11 и 16 R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, включают в себя указанную гетероциклическую группу. Бензилирование азота индола в примере 14 выполняли по аналогии с примером 1, стадия (а). Все необходимые амины HNR⁶R⁷ являются коммерчески доступными или могут быть легко получены, используя способы, хорошо известные в данной области.

Таблица 2



Пр.	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Мол. масса (вычисл.)	MS (найдено)	ВЭЖХ (мин)
2	Метил	Н	4-Метоксибензил	690,729	691,2	15,98
3	Пропил	Метил	Бензил	702,783	703,2	20,797
4	Пропил	Н	Бутил	654,739	655,2	18,478
5	Пропил	Метил	Бутил	668,766	669,2	21,237
6	Пропил		Морфолин-4-ил	668,722	669,2	16,102
7	Н	Этил	Этил	612,658	613,2	15,158
8	Этил	Н	Изопропилметил	640,712	641,2	17,318
9	Этил	Метил	Бензил	688,756	689,2	19,712
10	Этил	Метил	Пропил	640,712	641,2	18,505
11	Этил		Пирролидин-1-ил	638,696	639,2	16,558
12	Н	Н	Пропил	598,63	599,2	13,357
13	Н	Н	Циклопропилметил	610,642	611,2	13,741
14	Бензил	Н	Изопропилметил	702,783	703,2	19,25
15	Пропил	Н	Бензил	688,756	689,2	24,897
16	Н		Пирролидин-1-ил	610,642	611,2	13,337
17	Н	Метил	Пиридин-3-илметил	661,69	662,2	5,671
18	Метил	Метил	Пиридин-3-илметил	675,717	676,2	7,099
19	Бензил	Метил	Пиридин-3-илметил	751,816	752,2	16,229
20	Этил	Н	3-метил-бензил	688,756	689,2	18,511
21	Бензил	Н	3-метил-бензил	750,828	751,2	20,242
22	Бензил	Н	2-фенил-проп-2-ил	764,855	765,2	21,217
23	Бензил	Н	4-метил-бензил	750,828	751,2	20,209
24	Метил	Н	4-фтор-бензил	678,693	679,2	16,585

Пример 25. (2-Метиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амид 1-метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновая кислоты.



(а) Метиловый эфир 6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты получали в соответствии со способами, хорошо известными в данной области (см., например, WO00/05201).

(б) 6-Метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбоновая кислота.

Метиловый эфир 6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты (3,5 г, 11,90 ммоль) растворяли в MeOH/H₂O (60 мл, 5/1). К вышеуказанному раствору добавляли гидроксид моногидрата лития (0,75 г, 17,8 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и осадок растворяли в H₂O (150 мл). Раствор подкисляли с помощью HCl (6 н.) до pH, равным около 2. Твердый продукт собирали фильтрацией и сушили в вакууме (2,5 г, 75%). MS: 280,2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,01 (с, 3H), 7,40 (м, 3H), 7,49 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,65 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,75 (д, 2H, 8,3 Гц).

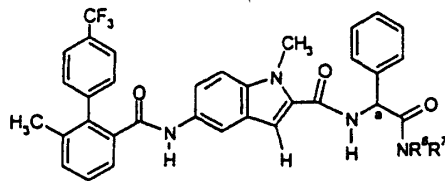
(с) Этиловый эфир 1-метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты получали аналогично примеру 1, стадия (с).

(д) 1-Метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновую кислоту получали аналогично примеру 1, стадия (д).

(е) (2-Метиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амид 1-метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты получали аналогично примеру 1, стадия (г).

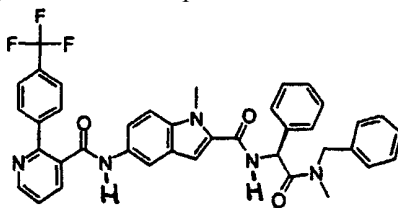
Соединения в табл. 3 получали аналогично примеру 25. В примерах 28 и 29, R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, включает в себя указанную в таблице гетероциклическую группу.

Таблица 3



Пр.	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Мол. масса (вычислено)	MS	ВЭЖХ (мин)
26	Метил	Метил	Бензил	688,756	689,9	19,563
27	Метил	Н	Циклопропилметил	638,696	639,8	16,245
28	Метил	Морфолин-1-ил		654,695	655,7	14,74
29	Метил	Пирролидин-1-ил		638,696	639,4	16,269
30	Метил	Н	Пропил	626,685	627,8	15,959
31	Метил	Метил	Пиридин-3-илметил	689,744	690,7	7,821
32	Метил	Н	4-метокси-бензил	704,756	705,9	16,961
33	Метил	Н	Метиловый эфир 4-карбоновой кислоты	732,766	733,9	16,564
34	Метил	Н	Пропен-3-ил	624,6689	625,8	15,356
35	Метил	Н	Метил	598,63	599,3	13,269

Пример 36. {2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид 1-метил-5-{[2-(4-трифторметил-фенил)пиридин-3-карбонил]амино}-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



(а) Метиловый эфир 2-(4-трифторметилфенил)никотиновой кислоты получали в соответствии с литературным источником (WO00/05201).

(б) 2-(4-Трифторметилфенил)никотиновую кислоту получали аналогично получению 6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты, как описано в примере 25.

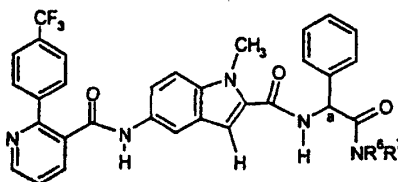
(с) Этиловый эфир 1-метил-5-{[2-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-карбонил]амино}-1Н-индол-2-карбоновой кислоты получали аналогично примеру 1, стадия (с).

(d) 1-Метил-5-{[2-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-карбонил]амино}-1Н-индол-2-карбоновую кислоту получали аналогично примеру 1, стадия (d).

(е) {2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид 1-метил-5-{[2-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-карбонил]амино}-1Н-индол-2-карбоновой кислоты получали аналогично примеру 1, стадия (g).

Соединения в табл. 4 получали аналогично примеру 36. В примерах 40 и 41 R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, включают в себя указанную в таблице гетероциклическую группу.

Таблица 4



Пр.	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Мол. масса (вычислено)	MS	ВЭЖХ (мин)
37	Метил	Этил	Этил			
38	Метил	Н	Циклопропилметил	625,65	626,8	11,50
39	Метил	Н	Бензил	661,69	662,8	12,95

40	Метил	Морфолин-4-ил		641,65	642,5	9,72
41	Метил	Пирролидин-1-ил		625,65	626,5	11,44
42	Метил	Метил	Пиридин-3-ил	676,70	677,5	3,72
43	Метил	Н	Метиловый эфир 4-карбоновой кислоты	719,73	720,8	12,10

Пример 44.

В случае, когда ВЭЖХ относится к стадиям (с), (d), (e), и (f) данного примера ниже, если не указано иного, использовались следующие условия: используемой колонкой была колонка Jones Genesis C-18 300 4μ (150 мм, часть № FM15960E), и колонку элюировали, используя градиент 95% А 5% В - 10% А 90%. В течение 12 мин, где растворителем А являлась 0,1% трифторуксусная кислота в воде, и растворителем В являлась 0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле, со скоростью потока, равной 1,5 мл/мин. Колонку прогоняли на системе Hewlett Packard 1100.

(S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксамид

(а) Этил 1-метил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилат получали путем метилирования этил 5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилата, используя способы, хорошо известные в данной области (см., например, E. F. V. Scriven et al., J.C.S., P.T.1, (1979) стр.53-59). Например, метилирование может быть выполнено, используя любое совместимое сочетание электрофильных метилирующих агентов, то есть, H_3C-LG , где LG является удаляемой группой, и основания, например, используя диметилсульфат, метилиодид (пример 45, стадия(а)) или метилтозилат, с основаниями, такими как гидрид натрия, трет-бутоксид калия или карбонат калия. Предпочтительно метилтозилат и карбонат калия использовали следующим образом.

К кипящей смеси с обратным холодильником коммерчески доступного этил 5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилата (420 г) и карбоната калия (272,6 г) в ацетонитриле (3360 мл) добавляли раствор метил п-толуолсульфоната (367,3 г) в ацетонитриле (630 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C в течение 3 ч, и добавляли воду (4200 мл) в течение 3 ч. Продукт гранулировали, фильтровали, промывали смесью 50/50 деминерализованной воды и ацетонитрила (630 мл), деминерализованной водой (420 мл) и затем этанолом (420 мл), и сушили, с получением продукта этил 1-метил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилата (436,1 г, 96%).

(b) Этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат.

Вариант А. К смеси этил 1-метил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилата (420 г) стадии (а) или коммерчески приобретенного, и 10% палладия на угле (50% по массе) (42 г), в качестве катализатора, в этаноле (4200 мл) добавляли раствор формиата аммония (541,5 г) в деминерализованной воде (840 мл) при температуре в пределах 25-35°C в течение 3 ч. Смесь перемешивали в течение 18 ч при 20°C и затем фильтровали, твердые продукты промывали этанолом (2100 мл). Объединенный фильтрат и промывки концентрировали до 840 мл в вакууме при около 20°C. Полученную суспензию гранулировали при 5°C, фильтровали, промывали охлажденным этанолом (420 мл) и сушили с получением продукта этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (316,5 г, 86%).

Предпочтительный вариант В. Смесь этил 1-метил-5-нитро-1Н-индол-2-карбоксилата (150,0 г) стадии (а) или коммерчески приобретенного, и 10% палладия на угле (50% по массе) (15,0 г), в качестве катализатора, в этилацетате (1800 мл) гидрировали под давлением 3 бар при 30°C в течение 8 ч. Затем смесь фильтровали, и твердые продукты промывали этилацетатом (300 мл). Объединенный фильтрат и промывки по частям азеотропно сушили при кипячении с обратным холодильником и затем концентрировали до 800 мл с получением раствора продукта этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата в этилацетате.

Кислые соли этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата также легко доступны способами, хорошо известными в данной области. Например, соль гидрохлорида легко получали обработкой этилацетатного раствора амина соляной кислотой в пропан-2-оле.

(с) Этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилат

Вариант А. 4'-(Трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (133 г), коммерчески доступную, тионил хлорид (89 г) и каталитическое количество N,N-диметилбензамида (2,3 г) объединяли в толуоле (665 мл) при 55-60°C в течение 2 ч и смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Избыток реагента удаляли путем атмосферной совместной перегонки с толуолом (600 мл дистиллят удаляемый), получая раствор хлорида 4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбонила, который объединяли с этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилатом (109 г) из предыдущей стадии, этилацетатом (4660 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (131 мл) при 18-29°C. Полученную взвесь охлаждали, фильтровали и сырые твердые продукты промывали пропан-2-олом (330 мл). Сырой продукт дважды вновь суспендировали в смеси 70/30 деминерализованной воды и пропан-2-ола (2 x 1500 мл) и твердые продукты фильтровали, промывали пропан-2-олом (400 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения, этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилата (167 г, 71,8%).

Предпочтительный вариант В. В раствор тионил хлорида (100,4 г) и N-метилпирролидона (3,7 г) в толуоле (750 мл), при кипячении с обратным холодильником добавляли раствор коммерчески доступной 4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (150,0 г) в толуоле (975 мл) и ацетонитрила (1275 мл). Полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, затем ацетонитрил и избыток тионилхлорида дистиллировали, снижая объем до 900 мл. Потом добавляли дополнительное количество толуола (2250 мл), затем проводили повторное концентрирование с получением раствора промежуточного кислого хлорида (4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбонилхлорид) (900 мл). Затем данный раствор разбавляли этилацетатом (2620 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (109,5 г). Затем двумя порциями добавляли этилацетатный раствор этил 5-амино-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (1,07 моль эквиваленты) стадии (b), (объем раствора 800 мл) при 20-25°C, вводя затравку продукта (этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилат) между порциями. Сырой продукт гранулировали в течение ночи, затем выделяли фильтрацией и промывали пропан-2-олом (450 мл). Сырой продукт дважды вновь суспендировали в смеси 75/25 деминерализованной воды и пропан-2-ола (2 x 180 мл), и твердые продукты фильтровали, промывали пропан-2-олом (450 мл) и сушили с получением продукта, (этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилат) (196 г, 74,5%). Мол. мас. (вычислено) 466,46, MS: 467,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,31 (т, 3Н, J=7,2 Гц), 3,97 (с, 3Н), 4,30 (кв, 2Н, J=7,2 Гц), 7,12 (с, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,46-7,74 (комплекс, 9Н), 7,93 (с, 1Н), 10,22 (с, 1Н);

время удержания ВЭЖХ равно 11,10 мин.

(d) Вариант А. Гидрат соли натрия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилат (46,7 г) предыдущей стадии и водный гидроксид натрия (8,0 г в 140 мл) объединяли при кипячении с обратным холодильником в этаноле (280 мл) в течение 1 ч. Раствор охлаждали, гранулировали в течение ночи и полученную суспензию фильтровали. Твердые продукты промывали смесью этанол/вода и сушили с получением указанного в заголовке соединения, гидрата соли натрия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (36,3 г, 79% как есть). Безводная мол. мас. исходной кислоты (вычислено) 438,41. MS: 439,2 (МН⁺), 437,0 (М⁻). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,00 (с, 3Н), 6,55 (с, 1Н), 7,12-7,75 (комплекс, 11Н), 10,04 (с, 1Н); время удержания ВЭЖХ равно 9,30 мин.

Вариант В. Полугидрат 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Гидрат соли натрия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,62 г) предыдущего варианта и водный раствор соляной кислоты (2 молярный) объединяли при кипячении с обратным холодильником в этаноле (13 мл) и воде (1,3 мл). Смесь охлаждали, гранулировали в течение ночи, охлаждали на льду, и полученную суспензию фильтровали. Твердые продукты сушили с получением указанного в заголовке соединения, гидрата 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 83%, содержащего 2% воды по массе). Безводная мол. масс. (вычислено) 438,41. MS: 439,35 (МН⁺), 437,20 (М⁻). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,97 (с, 3Н), 7,13 (с, 1Н), 7,30-7,75 (комплекс, 10Н), 7,92 (с, 1Н), 10,21 (с, 1Н); время удержания ВЭЖХ равно 9,29 мин.

Предпочтительный вариант С. 2,6 Гидрат соли калия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

К суспензии этил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксилата (300 г) предыдущей стадии в пропан-2-оле (4500 мл) добавляли раствор гидроксида калия (54,1 г) в воде (600 мл) при 60°C в течение 15 мин, и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение часа. В раствор вводили затравку продукта (соль калия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты) и смесь гранулировали при 60-70°C в течение двух часов. Смесь медленно охлаждали до 0-5°C, и продукт, соль калия, собирали фильтрацией, промывали охлажденной смесью 90/10 пропан-2-ола и деминерализованной воды (510 мл общий объем). Твердые продукты сушили, с получением 2,6 гидрата соли калия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (287,4 г, 85% с коррекцией для 9,1% по массе содержания воды). Безводная мол. масса исходной кислоты (вычислено) 438,41. MS: 439,3 (МН⁺), 437,3 (М⁻). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,99 (с, 3Н), 6,53 (с, 1Н), 7,12-7,76 (комплекс, 11Н), 10,05 (ушир.), время удержания ВЭЖХ равно 9,30 мин. Предпочтительной формой твердого продукта является форма, описанная с помощью диаграммы pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 7.

(е) Моногидрат гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида

(S)-N-трет-бутоксикарбонил-2-фенилглицин (250 г) и гидрат 1-гидроксибензотриазола (136,2 г) и N,N'-дициклогексилкарбодимид (205,1 г) объединяли в дихлорметане (3000 мл) при 0-5°C и смесь перемешивали в течение 15 мин. Медленно добавляли раствор N-метилбензиламина (128,1 мл) в дихлорметане (835 мл), поддерживая температуру 0-5°C. Полученную взвесь оставляли нагреваться до комнатной

температуры в течение ночи, затем фильтровали, промывали побочные твердые продукты дихлорметаном (500 мл). Объединенный фильтрат дважды промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (2 x 1500 мл), дважды промывали 50% насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 1500 мл), один раз промывали 2,5% водным раствором лимонной кислоты (1500 мл) и один раз промывали деминерализованной водой (1500 мл) с получением дихлорметанового раствора трет-бутил (S)-2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилкарбамата. Анализ хиральной ВЭЖХ показал, что в данной стадии присутствует 2% несоответствующего энантиомера (трет-бутил (R)-2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилкарбамат).

Растворитель заменяли пропан-2-олом (2400 мл) перегонкой при 20-25°C, и раствор охлаждали до 0-5°C и поддерживали при этой температуре в способе добавления концентрированной соляной кислоты (1000 мл). Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, затем перегонкой с дополнительным пропан-2-олом (8000 мл) удаляли избыток реактивных побочных продуктов и воду с получением концентрированного раствора продукта при 50-60°C. Продукт осаждали путем добавления трет-бутилметилового эфира (1875 мл), поддерживая температуру при 50-60°C и добавляя затравку. Полученную взвесь охлаждали до 20°C, и твердые продукты фильтровали, промывали трет-бутилметиловым эфиром (500 мл) и сушили с получением продукта моногидрида гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида (190,8 г, 62% с коррекцией содержания воды 6,35% по массе). Анализ с помощью хиральной СЕ показал, что в данной стадии присутствует 0,2% несоответствующего энантиомера моногидрата гидрохлорида ((R)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамид). Безводная мол. мас. исходного амина (вычислено) 254,33. MS: 255,4 (МН). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): основной/второстепенный ротомеры δ 3,298 (с, 3H), 4,46/4,55 (m = 2 x дд, 2H), 5,55/5,57 (2 x с, 1H), 6,93-7,57 (комплекс, 10H), 8,70 (с ушир., 3H), время удержания ВЭЖХ равно 5,87 мин.

Предпочтительная твердая форма продукта охарактеризована с помощью диаграммы XRD (рентгеновская дифракция), показанной на фиг. 6.

(f) (S)-N-{2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоксамид

Натриевая соль 1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоновой кислоты (16,0 г), стадия (d) вариант А, метансульфоная кислота (2,24 мл), гидрат 1-гидроксибензотриазола (5,32 г) и гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил-N'-этилкарбодимида (8,66 г) объединяли в дихлорметане (384 мл) при 0-5°C, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (4,78 мл), затем медленно добавляли взвесь гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида (11,1 г) стадии (e) в дихлорметане (48 мл), поддерживая температуру 0-5°C. Полученную взвесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Потом добавляли триэтиламин (2,4 мл) при 0°C. Через приблизительно 2 ч смесь дважды промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 200 мл), один раз промывали водным раствором 0,5 М соляной кислоты (200 мл) и один раз промывали деминерализованной водой (200 мл), доводя уровень pH до 6 с помощью водного раствора гидрокарбоната натрия, с получением дихлорметанового раствора (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоксамид.

Используя раствор дихлорметана, указанного в заголовке соединения, растворитель заменяли на пропан-2-ол (32 мл) путем перегонки, теплый раствор разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (170 мл), охлаждали и вводили затравку. Продукт первых трех выходов собирали (77%). Их объединяли с маточными растворами в дихлорметане (75 мл) с получением раствора. Растворитель вновь заменяли на пропан-2-ол (32 мл) путем перегонки, теплый раствор разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (160 мл), охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до половины объема, и гранулировали в течение ночи. Полученную взвесь фильтровали и осадок промывали смесью 1:1 пропан-2-ола и трет-бутилметилового эфира, и сушили в вакууме с получением продукта (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоксамид в форме А (16,3 г, 69,5%). MS: 675,1 (МН). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): основной/второстепенный ротомеры δ 2,89/2,78 (с, 3H), 3,94/3,90 (с, 3H), 4,57 (m = 2 x дд, 2H), 6,07/6,13 (д, 1H, J=7,4/7,4 Гц), 7,11-7,76 (комплекс, 21 H), 7,86 (с, 1H), 8,79/8,84 (д, 1H, J=7,4/7,7 Гц), 10,20 (с, 1H). Мол. масса (вычислено) 674,73; MS 675,2. Время удержания ВЭЖХ равно 17,948 мин, используя вышеуказанные стандартные условия.

Пример 1.

Предпочтительная твердая форма продукта, форма А, охарактеризована с помощью диаграммы pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 1, и кривой DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия), показанной на фиг. 2.

Альтернативно и предпочтительно, указанное в заголовке соединение получали следующим образом: А раствор метансульфоной кислоты (34,0 г) в дихлорметане (85 мл) добавляли к смеси соли гидрат калия 1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоновой кислоты (170 г), стадия (d) вариант С, и гидрат 1-гидроксибензотриазола (54,6 г) в дихлорметане (3400 мл) при

0°C. Затем добавляли гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил-N'-этилкарбодимида (88,4 г) в дихлорметане (680 мл) в течение 30 мин и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли триэтиламин (53,9 г) в дихлорметане (170 мл) в течение 10 мин, затем раствор гидрата гидрохлорида (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамида (120,6 г), стадия (е), в дихлорметане (680 мл), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, потом оставляли нагреваться до 20°C в течение 16 ч. Смесь дважды промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 2040 мл), один раз промывали 0,25М водным раствором соляной кислоты (2040 мл) и один раз промывали деминерализованной водой (2040 мл). Полученный продукт раствор концентрировали до 595 мл при пониженном давлении, и концентрат объединяли с кислой ионообменной смолой (240 г) в пропан-2-оле (595 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали, твердые продукты промывали смесью 50/50 пропан-2-ола и дихлорметана (170 мл) и концентрировали до объема, равного 595 мл. Раствор разбавляли пропан-2-олом (510 мл) и затем вновь концентрировали до объема, равного 595 мл, затем разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (1700 мл). Полученный раствор охлаждали до 20°C и вводили затравку, и смесь перемешивали в течение 18 ч перед концентрированием до объема, равного 920 мл при пониженном давлении. После дальнейшего гранулирования при 20°C в течение дополнительных 48 ч взвесь фильтровали и промывали холодным пропан-2-олом (340 мл). Твердые продукты сушили с получением продукта (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо]-1Н-индол-2-карбоксамид в форме А (192 г, 80%). Время удержания ВЭЖХ равно 11,50 мин, используя определенные условия для данного примера (указаны выше).

Альтернативную твердую форму В указанного в заголовке соединения получали следующим образом: указанное в заголовке соединение (150,7 г), полученное любым описанным способом, растворяли в ацетонитриле (350 мл) и фильтровали. Затем добавляли указанное в заголовке соединение (30,8 г) в качестве затравки, и полученную смесь разбавляли диизопропиловым эфиром (3300 мл) и гранулировали при 20-25°C в течение 48 ч. Твердые продукты фильтровали, промывали диизопропиловым эфиром и сушили с получением продукта в форме В (163,5 г, 90%). Форма В охарактеризована диаграммой pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 3.

Альтернативную твердую форму G указанного в заголовке соединения получали следующим образом: указанное в заголовке соединение (13,5 г), полученное любым описанным способом, растворяли в этаноле (100 мл) при повышенной температуре и полученный раствор оставляли охлаждаться и гранулироваться при 20-25°C в течение 48 ч. Затем дополнительно добавляли этанол (150 мл) и полученную смесь гранулировали при 20-25°C в течение дополнительных 48 ч. Порцию данной смеси фильтровали, и твердые продукты промывали этанолом, затем разделяли на две порции. Одну порцию твердого продукта сушили при температуре и давлении окружающей среды с получением продукта в форме G (1,1 г). Форма G охарактеризована диаграммой pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 4.

Альтернативную твердую форму F, указанного в заголовке соединения, получали следующим образом: указанное в заголовке соединение (13,5 г), полученное любым описанным способом, растворяли в этаноле (100 мл) при повышенной температуре и полученный раствор оставляли охлаждаться и гранулироваться при 20-25°C в течение 48 ч. Затем дополнительно добавляли этанол (150 мл) и полученную смесь гранулировали при 20-25°C в течение дополнительных 48 ч. Порцию данной смеси фильтровали и твердые продукты промывали этанолом, затем разделяли на две порции. Одну порцию твердого продукта сушили в вакууме при 50°C с получением продукта в форме F (1,2 г). Форма F охарактеризована диаграммой pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 5.

Альтернативную твердую форму F, указанного в заголовке соединения, можно получить следующим образом: указанное в заголовке соединение в форме G (1,214 г), полученное любым описанным способом, сушили в вакууме при 50 °C с получением продукта в форме F (1,195 г). Форма F охарактеризована диаграммой pXRD (порошковая рентгенограмма), показанной на фиг. 5.

Пример 45.

Соединения формулы 1, где R3 представляет собой галоген, предпочтительно хлор, получали следующим способом:

(а) Этиловый эфир 1N-метил-5-нитроиндол-2-карбоновой кислоты.

К раствору этилового эфира 5-нитроиндол-2-карбоновой кислоты (30,45 г, 130 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли 60% NaN (6,4 г, 160 ммоль) несколькими порциями, и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к ней медленно добавляли метилйодид (15,56 мл, 250 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 0,5 н. раствором HCl (400 мл) и экстрагировали раствором 2:1 EtOAc/бензола (600 мл). Органический слой промывали водой (500 мл), насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над MgSO₄ и затем концентрировали в вакууме с получением 26,7 г, указанного в заголовке соединения.

(b) Этиловый эфир 3-хлор-1N-метил-5-нитроиндол-2-карбоновой кислоты.

Продукт стадии (а) (24,8 г, 100 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл), затем добавляли N-хлорсукцинамид (20 г, 150 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 60 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и осадок помещали в EtOAc (750 мл). Органический слой промывали 0,5 н. раствором NaOH (4 x 750 мл), насыщенным сое-

вым раствором (750 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали перекристаллизацией из этанола с получением 13 г указанного в заголовке соединения.

(с) Этиловый эфир 3-хлор-1N-метил-5-амино-индол-2-карбоновой кислоты.

К кипящей с обратным холодильником смеси гидразингидрата (10,8 мл, 222 ммоль) и Ni Ренея (6 г) в MeOH (200 мл) медленно добавляли продукт стадии (b) (12,6 г) и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, Ni Ренея удаляли фильтрацией через целит и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта. Осадок растворяли в толуоле (100 мл) и концентрировали в вакууме. Осадок вновь растворяли в толуоле (100 мл) и концентрировали в вакууме, осадок суспендировали в диэтиловом эфире и продукт собирали фильтрацией с получением 11,3 г указанного в заголовке соединения.

(d) Этиловый эфир 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты

4'-Трифторметил-2-бифенилкарбоновую кислоту преобразовывали в соответствующий хлорангидрид обработкой оксалилхлоридом в метиленхлориде в присутствии каталитического количества ДМФ. К раствору хлорангидрида (10,8 г, 38 ммоль) и пиридина (3,27 мл, 40 ммоль) в метиленхлориде (200 мл) добавляли продукт стадии (с) (10,1 г, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли до 600 мл CH_2Cl_2 , промывали 0,1 н. раствором HCl (2 x 500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), и затем сушили (MgSO_4). Растворитель упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали перекристаллизацией из EtOAc/изооктана с получением 13,8 г указанного в заголовке соединения.

(е) 3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновая кислота

Продукт стадии (d) может быть гидролизован следующим образом: соединение (5,51 г) растворяли в ТГФ (120 мл) и метаноле (40 мл). При перемешивании добавляли LiOH (1,32 г) в воде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли 1 н. раствор HCl (60 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (250 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (200 мл) и сушили (MgSO_4). Растворитель упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали перекристаллизацией из 1:1 EtOAc/эфира с получением 4,4 г указанного в заголовке соединения.

(f) 3-Хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновая кислота

В качестве варианта стадии (е) продукт стадии (d), в которой R^9 представляет собой водород, необязательно может быть алкилирован с помощью способов, хорошо известных в данной области. Например, для получения соединения, в котором R^9 = метил, продукт стадии (а) обрабатывали Me_2SO_4 в присутствии KOH, K_2CO_3 и Bu_4NHSO_4 в подходящем растворителе, таком как толуол, при нагревании до 70°C при перемешивании в течение около 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли 1 н раствором HCl и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли EtOAc (100 мл), и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли в вакууме с получением продукта, где R^9 представляет собой метил, с соответствующей очисткой, например, перекристаллизацией из 1:2 EtOAc/изооктана.

Затем полученный индольный эфир может быть гидролизован как на стадии (е), например, следующим образом: соединение растворяли в 3:1 ТГФ:метаноле, добавляли LiOH в воде при перемешивании, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли 1 н. раствор HCl, и водный слой экстрагировали EtOAc (около 2 объемов). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили (MgSO_4). Растворитель упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который может быть очищен перекристаллизацией из 1:1 EtOAc/эфира с получением индола карбоновой кислоты формулы AB1.

Продукты стадий (е) и (f), то есть, соединения формулы AB1, могут быть амидом, присоединенными к соединениям формулы С с помощью способов, хорошо известных в данной области, например способом, описанным ниже на стадии (g).

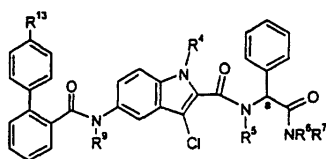
(g) [2-(Изопропиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амид 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновой кислоты

Продукт стадии (е) (292,5 мг, 0,619 ммоль), гидрохлорид (S)-N-изопропил-2-фенилглицинамида (182,1 мг, 0,797 ммоль), PyBrOP (415,8 мг, 0,865 ммоль) суспендировали в безводном CH_2Cl_2 (6 мл) с последующим добавлением DIEA (0,36 мл, 2,07 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30:70 гексан:EtOAc с получением 345,5 мг указанного в заголовке соединения.

Примеры 46-65 получали аналогично примеру 45 выше, и примеры 65b-f получали аналогично примеру 65a ниже.

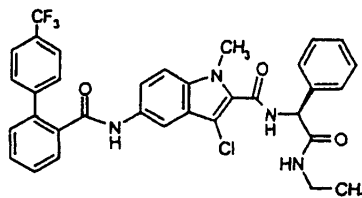
Таблица 5



Пр.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹³	Мол. масса. (вычислено)	MS (найдено)	ВЭЖХ (мин)
46	Метил	Н	Метил	Бензил	Н	Трифтор-метил	709,17	709,2	20,185
47	Метил	Н	Н	Пропин-3-ил	Н	Трифтор-метил	643,07	643,2	15,244
48	Метил	Н	Н	Изопропил	Н	Трифтор-метил	647,10	647,2	16,567
49	Метил	Н	Метил	Пирид-3-ил	Н	Трифтор-метил	710,16	710,2	8,513
50	Метил	Н	Н	Пропил	Н	Трифтор-метил	647,10	647,2	16,67
51	Метил	Н	Этил	Бензил	Н	Трифтор-метил	723,20	723,2	21,392
52	Метил	Н	Метил	3-Хлор-бензил	Н	Трифтор-метил	743,61	744,2	20,578
53	Метил	Н	Метил	Бензил	Метил	Трифтор-метил	723,20	723,2	21,202
54	Метил	Н	Н	Этил	Метил	Трифтор-метил	647,10	647,2	15,615
55	Метил	Н	Н	Изопропил	Метил	Трифтор-метил	661,1	661,2	17,161
56	Метил	Н	Метил	Пирид-3-ил	Метил	Трифтор-метил	724,18	724,2	9,154
57	Н	Н	Метил	Бензил	Н	Трифтор-метил	695,14	695,2	19,131
58	Этил	Н	Метил	Бензил	Н	Трифтор-	723,20	723,2	21,172

					метил				
59	Этил	Н	Н	4-метокси-бензил	Н	Трифтор-метил	739,20	739,2	18,345
60	Метил	Метил	Метил	Бензил	Н	Трифтор-метил	709,22	709,2	8,966
61	Метокси-метил	Н	Метил	Бензил	Н	Трифтор-метил	739,20	739,2	19,677
62	Метил	Н	Н	Пропил	Н	Н	579,10	579,2	14,388
63	Метил	Н	Н	Изопропил	Н	Н	579,10	579,2	14,327
64	Метил	Н	Метил	Пирид-2-ил	Н	Н	642,16	642,2	11,303
65	Метил	Н	Метил	Пирид-3-ил	Н	Н	642,16	642,2	6,322
65b	Метил	Н	Метил	Этил	Н	Трифтор-метил	633,12	633,2	4,318
65c	Метил	Н	Н	4-метил-бензил	Н	Трифтор-метил	695,19	695,2	11,147
65d	Метил	Н	Н	Пропил	Н	Трифтор-метил	633,12	633,2	6,923
65e	Метил	Н	Этил	Этил	Н	Трифтор-метил	647,15	647,2	5,071
65f	Метил	Н	Н	Метил	Н	Трифтор-метил	605,06	605,2	5,433

Пример 65а. [2-(Этиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амид 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметил-бифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



(а) 3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (3,41 г, 6,6 ммоль), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (0,938 г, 9,4 ммоль), PyBop (4,50 г, 9,4 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (60 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Реакционный раствор концентрировали до ~25 мл, и затем сразу наносили на флэш-хроматографию, используя 30:70 EtOAc/гексан с получением 2,86 г указанного в заголовке соединения.

(b) (3-Хлор-2-формил-1-метил-1Н-индол-5-ил)амид 4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты:

К раствору продукта стадии (а) (1,56 г, 3,02 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78°C добавляли DIBAL в ТГФ (1,0М, 12 мл), и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли NaHSO_4 (0,25М, 86 мл) и EtOAc (115 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме до около 30 мл объема. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 1:1 EtOAc/гексан с получением 0,706 г указанного в заголовке соединения.

(с) [2-(Этиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амид 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

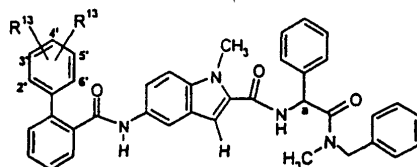
Продукт стадии (b) (407,5 мг, 0,892 ммоль), гидрохлорид (S)-N-этил-2-фенилглицинамида (316,3 мг, 1,47 ммоль) и уксусную кислоту (10 капель) суспендировали в CH_2Cl_2 (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5,5 ч. Потом добавляли насыщенный NaHCO_3 (8 мл) и CHCl_3 (12 мл), и органический слой промывали водой (6 мл), и затем концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30:70 гексан:EtOAc с получением 441,4 мг указанного в заголовке соединения.

Примеры 66-85.

Использование соединения формулы В1С, замещенное бифенильными группами "А", где амид, присоединен с образованием соединений, показанных в табл. 6, в соответствии со следующим способом.

Исходный раствор, содержащий соединение В1С (20,4 мг, 0,0478 ммоль), EDC (19,6 мг, 0,102 ммоль) и ДМАР (2,47 мг, 0,020 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,8 мл) добавляли в 1,8 мл реакционную пробирку, содержащую кислоту (1,2 экв.), и полученную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли 0,5 мл N,N-диметилэтилендиамина, и затем реакционную смесь взбалтывали в течение 18 ч. Продукт очищали хроматографии на силикагеле, используя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$. Выход продукта составил от около 70 до около 95%.

Таблица 6.



Пример	R ¹³	Другой R ¹³ (если присутствует)	Мол. масса.
66	5'-фтор	5'-фтор	642,712
67	2'-фтор	4'-фтор	642,712
68	3'-трифторметил	5'-трифторметил	742,728
69	4'-хлор	-	641,176
70	3'-метил	-	620,758
71	3'-карбоновая кислота	-	650,741
72	3'-хлор	4'-фтор	659,166
73	4'-метокси	-	652,822
74	3'-амино	-	621,746
75	3'-метокси	-	636,757
76	5'-карбоксиметил	-	648,768
77	3' карбамоилметил	-	663,783
78	4'-этинил	-	632,769
79	2'-метокси	4'-метокси	666,7841
80	4'-гидроксиметил	-	636,757
81	2'-метокси	5'-хлор	671,202
82	4'-циано	-	631,741
83	4-трет-бутил	-	662,839
84	3'-метокси	4'-метокси	666,7841
85	3'-фтор	4'-фтор	642,712

Пример 86. {2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид (S)-5-(2-бутоксibenзоиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

(а) Этиловый эфир 5-(2-ацетоксibenзоиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

К раствору этилового эфира 5-амино-1-метилиндол-2-карбоновой кислоты (12,86 г, 58,92 мМ) и диизопропилэтиламина (20,5 мл, 117,84 мМ) в CH_2Cl_2 при 0°C добавляли раствор хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты в CH_2Cl_2 в течение 30 мин. После завершения добавления ледяную баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Смесь помещали в разделительную воронку, и раствор промывали 1н. HCl (150 мл) и водным NaHCO_3 . Органическую фракцию сушили над MgSO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

(b) 5-(2-Гидроксibenзоиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота

Продукт стадии (а) (2,0 г, 5,26 мМ) растворяли в ТГФ (30 мл), метаноле (10 мл) и воде (10 мл). Смесь обрабатывали гидроксидом лития (882 мг, 21,04 мМ) и смесь перемешивали при комнатной тем-

пературе в течение 3 ч. Смесь концентрировали до 15 мл и уровень pH доводили с помощью 1 н. раствора HCl до значения, равного около 3,0. Смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом (25 мл). Фракции этилацетата объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

(с) {2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид (S)-5-(2-гидроксibenзоиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

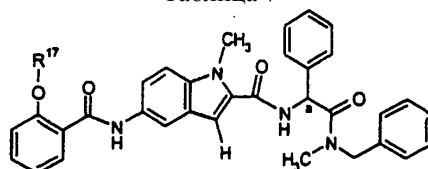
Продукт стадии (b) (1,36 г, 4,38 мМ), PyBroP (2,45 г, 5,26 мМ) и (S)-N-бензил-N-метил-2-фенилглицинамид (1,91 г, 6,57 мМ) помещали в 50-и мл-овую круглодонную колбу. Добавляли ДМФ (20 мл) и смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали диизопропилэтиламино (3 мл, 17,52 мМ). После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (120 мл) и смесь промывали 1 н HCl (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Этилацетат сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 5% диэтиловым эфиром в CH₂Cl₂.

(d) {2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}амид (S)-5-(2-бутоксibenзоиламино)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

К раствору продукта стадии (с) (120 мг, 0,22 мМ), трифенилфосфина (68 мг, 0,26 мМ) и спирта (0,29 мМ) в ТГФ (2 мл) при 0°C добавляли DEAD (41 мкл, 0,26 мМ). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали до около 200 мкл и наносили на пластину препаративной ТСХ (силикагель 60 F254, 1,0 мм, 20 см x 20 см). Пластику элюировали 5% диэтиловым эфиром в CH₂Cl₂. Полоску, соответствующую продукту, соскребали с пластины. Продукт промывали от силикагеля с помощью этилацета. Этилацетат концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. Мол. мас. (вычислено), 602,74; MS, 603; ВЭЖХ 19,7 мин.

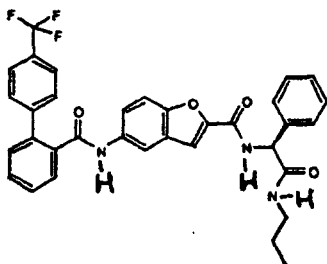
Примеры 87-98, показанные в табл. 7, получали аналогично примеру 86.

Таблица 7



Пример	R ¹⁷	Мол. масса (вычислено)	MS (найдено)	ВЭЖХ (мин)
87	2-Пропил	588,71	589	18,0
88	4-Трифторметилбутил	656,71	657	18,0
89	2-Метилпропил	602,74	603	19,7
90	2-Метилбутил	616,77	617	21,1
91	2-Этилбутил	630,79	631	22,3
92	Алил	586,7	587	17,1
93	Циклопентил	614,75	615	20,0
94	Метилциклогексил	642,8	643	22,7
95	Метилциклопропил	600,72	601	18,5
96	2-Феноксietил	666,78	667	18,8
97	2-Этоксietил	618,74	619	16,7
98	H	546,63	547	15,3

Пример 99. [2-Оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амид 5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]бензофуран-2-карбоновой кислоты



(а) Метилловый эфир 5-нитробензофуран-2-карбоновой кислоты.

5-Нитробензофуран-2-карбоновую кислоту (10 г) растворяли в метаноле (200 мл) и хлороформе (100 мл) и смесь охлаждали до 0°C. При перемешивании барбатировали газом HCl до насыщения раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и образовывался белый твердый продукт. Осадок собирали фильтрованием с получением 9,5 г указанного в заголовке соединения.

(b) Метилловый эфир 5-аминобензофуран-2-карбоновой кислоты.

Продукт стадии (а) (6,9 г) растворяли в ТГФ (200 мл) с последующим добавлением 10% Pd/C (1 г) и полученную реакционную смесь гидрировали при давлении 50 пси в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией через целит и растворитель удаляли в вакууме с получением 5,9 г указанного в заголовке соединения.

(с) Метилловый эфир 5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]бензофуран-2-карбоновой кислоты

4'-Трифторметил-2-бифенилкарбоновую кислоту (9,14 г) растворяли в CH₂Cl₂ с последующим добавлением оксалилхлорида (4,49 мл). При перемешивании добавляли ДМФ (0,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме, и осадок растворяли в CH₂Cl₂ с последующим добавлением продукта из стадии (b) (5,8 г) и пиридина (7,36 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и осадок растворяли в EtOAc (500 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 50 мл), водой (50 мл), 1 н. раствором HCl (2 x 50 мл) и соевым раствором (50 мл). После сушки над MgSO₄ растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта, который очищали путем вторичной кристаллизации из EtOAc/гексана с получением 8,4 г указанного в заголовке соединения.

(d) 5-[(4'-Трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-бензофуран-2-карбоновая кислота

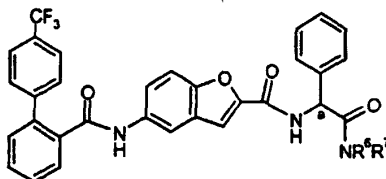
Продукт стадии (с) (8,1 г) растворяли в ТГФ (100 мл) и метаноле (100 мл). При перемешивании добавляли LiOH (2 г) в воде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционный раствор концентрировали в вакууме, подкисляли добавлением 1 н раствора HCl. Продукт экстрагировали эфиром (2 x 300 мл) и собранные органические слои промывали соевым раствором (2 x 50 мл) и затем сушили над MgSO₄. Затем органический слой концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали путем вторичной кристаллизации из эфир/гексан с получением 7,1 г указанного в заголовке соединения.

(е) [2-Оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амид 5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]бензофуран-2-карбоновой кислоты

Продукт стадии (d) (100 мг, 0,235 ммоль), гидрохлорид (S)-N-пропил-2-фенилглицинамида (1 экв.) и PyBop (1,1 экв.) растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворитель упаривали и продукт очищали препаративной ТСХ, используя в качестве элюирующего растворителя 2:1 EtOAc/гексан, и выход продукта составлял 79 мг.

Примеры 100-112 получали аналогично примеру 99. В примерах 102, 103 и 108, R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют указанную в таблице гетероцическую группу.

Таблица 8



Пр.	R ⁶	R ⁷	Мол.масса (вычислено) (calc)	MS (найдено)	ВЭЖХ (мин)
100	H	Циклопропилметил	611,626	612,2	15,311
101	H	Циклопропил	597,599	598,2	13,539
102		Пиперидин-1-ил	625,653	626,2	17,696
103		Морфолин-4-ил	627,626	628,2	13,755
104	H	Циклопентил	625,653	626,2	16,677
105	H	3-Фтор-бензил	665,65	666,2	16,705
106	H	2-метилбут-1-ил	627,6689	628,2	17,825
107	Метил	Метил	585,588	586,2	14,26
108		Азетидинил	597,599	598,2	13,51
109	H	4-Метоксибензил	677,686	678,2	16,075
110	H	3,4-Дифторбензил	683,6409	684,2	16,955
111	H	2,3-Дифторбензил	683,6409	684,2	16,961
112	H	2-Фтор-4-трифторметилбензил	733,6489	733,2	18,899

Фармацевтические композиции

Твердые формы для перорального введения соединений по данному изобретению, примеры которых приведены выше, представляет собой предпочтительно таблетки, порошки или гранулы, которые обычно содержат только активный(е) агент(ы) или, предпочтительно, активный(е) агент(ы) в сочетании с адьювантами/наполнителями для усиления технологических свойств активного вещества.

В случае таблеток, содержание активного агента обычно составляет менее 50% (по массе) композиции и, предпочтительно, менее 10%, например 2,5% по массе. Большую часть композиции составляют наполнители, разбавители, дезинтегрирующие агенты, смазывающие агенты и, необязательно, ароматизаторы. Композиции этих наполнителей хорошо известны в данной области. В соответствии с данным изобретением предпочтительные наполнители/разбавители включают в себя смесь двух или нескольких следующих компонентов: авицел, маннитол, лактоза (все виды), крахмал, и дифосфат кальция. Смесь наполнителя/разбавителя обычно составляет менее 98% от композиции и предпочтительно менее 95%, например 93,5%. Предпочтительные дезинтегрирующие вещества включают Ac-di-sol, Explotab™, крахмал и лаурилсульфат натрия (SLS), который также известен как смачивающий агент. Если эти агенты присутствуют, то их процентное содержание составляет менее 10% композиции и предпочтительно менее 5%, например 3%. Предпочтительным смазывающим агентом является стеарат магния. Когда этот агент присутствует, то его процентное содержание составляет менее 5% композиции и предпочтительно менее 3%, например 1%. Когда эти агенты присутствуют, то их процентное содержание составляет менее 60% композиции, предпочтительно менее 40%, например 10-20%. Описанные более подробные примеры композиций для получения таблеток из соединений по данному изобретению показаны в табл. 10.

Примеры, показанные в табл. 10, могут быть получены с помощью обычных способов изготовления таблеток, например непосредственным прессованием или влажной, сухой грануляцией или грануляцией плавлением, способом плавления-затвердевания и экструзией. Ядра таблеток могут быть моно- или мультислойными и могут быть покрыты подходящими покрытиями, известными в данной области.

Таблица 10 Примеры композиций для получения таблеток из соединений формулы 1, 2,5% для всех композиций ниже			
Наполнители /разбавители	Дезинтегрирующий/ смачивающий агент	Ароматизаторы	Смазывающий агент
Авицел/Маннитол 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Стеарат магния 1%

Маннитол/Дср 2:1 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Стеарат магния 1%
Авицел/Дср 2:1 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Стеарат магния 1%
Авицел/Fast Flo Lactose 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Стеарат магния 1%
Авицел/Маннитол 1:2 (73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Пивные дрожжи 20%	Стеарат магния 1%
Маннитол/Дср 2:1 (73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Пивные дрожжи 20%	Стеарат магния 1%
Авицел/Маннитол 1:2 (92,5%)	Ac-Di-Sol 3% + Sls 1%		Стеарат магния 1%
Авицел/Маннитол 1:2 (72,5%)	Ac-Di-Sol 3% + Sls 1%	Пивные дрожжи 20%	Стеарат магния 1%
Авицел:Маннитол 1:2 (92,5%)	Explotab 4%	-	Стеарат магния 1%
Авицел/Маннитол 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Стеарил фурамат натрия 1%
Авицел/Дср 2:1 (62,5)	Ac-Di-Sol 3% Sls = 1%	Дрожжевой экстракт 10% Пивные дрожжи 20%	Стеарат магния 1%

Жидкими формами соединений по данному изобретению для перорального применения предпочтительно являются растворы, в которых активный ингредиент полностью растворен. Примеры растворителей включают в себя все вышеуказанные фармацевтические растворители, подходящие для перорального введения и, предпочтительно, такие растворители, в которых соединения по данному изобретению имеют хорошую растворимость, то есть полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, съедобные масла и системы, основанные на глицериле или глицериде. Более предпочтительно, системы, основанные на глицериле и глицериде включают в себя агенты (или сходные с ними химикаты), например: Captex 355 EP, Crodamol GTC/C или Labrafac CC, триацетин, Capmul CMC, Miglyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Pecenol и Maisine 35-1. Точная композиция этих агентов и коммерческие источники указаны в табл. 11. Эти растворители обычно составляли большую часть композиции, то есть, более 50% (по массе) и предпочтительно более 80%, например 95% и более предпочтительно более 99%. Добавки или адъюванты могут также быть включены в растворители, главным образом, как агенты, маскирующие вкус, агенты, придающие приятный привкус, и ароматизаторы, антиоксиданты, стабилизаторы, модификаторы структуры, модификаторы вязкости или солюбилизаторы.

Таблица 11. Торговая марка, химическая композиция и коммерческий источник некоторых систем, основанных на глицериле и глицериде

Торговая марка	Химическая композиция	Коммерческий источник
Triacetin	триацетат глицерила	Abitec
Carmul CMC	каприлат/капрат глицерила	Abitec
Miglyol 812	капрат/сукцинат триглицерида	Condea
Miglyol 829	априлат/капрат/сукцинат триглицерида	Condea
Miglyol 840	дикарпилат/дикапрат пропиленгликоля	Condea
Labrafil M1944CS	Олеилмакрогол-6-глицериды	Gattefosse
Maisine 35-1	моноиноат глицерила	Gattefosse
Pecol	моноолеат глицерила	Gattefosse
Captex 355 EP	триглицерид средней цепи	Abitec
Crodamol GTC/C	триглицерид средней цепи	Croda
Labrafac CC	триглицерид средней цепи	Gattefosse

Предпочтительный пероральный раствор из активных соединений по данному изобретению включает в себя до 1% по массе активного компонента, растворенного в триглицериде средней длины Pharm. Eur. или подобных растворителях (см. табл. 11).

Более предпочтительный раствор содержит активное соединение (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида]-1Н-индол-2-карбоксамида, по данному изобретению, см. пример 44, в концентрации до 0,6 мг на мл в триглицериде средней длины Pharm. Eur.

Особенно предпочтительный раствор содержит активное соединение (S)-N-(2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил)-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида]-1Н-индол-2-карбоксамида, по данному изобретению, см. пример 44, в концентрации до 0,6 мг на мл в Captex 355 EP, Crodamol GTC/C или Labrafac CC.

Самый предпочтительный раствор содержит активное соединение (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида]-1Н-индол-2-карбоксамида, по данному изобретению, см. пример 44, в концентрации 0,5 мг на мл в Captex 355 EP или Crodamol GTC/C.

Вышеуказанные предпочтительные растворы могут быть получены способом, включающим объединение компонентов с помощью механического или ультразвукового взбалтывания при температуре, при которой проведение способа дает преимущества в скорости растворения.

Более предпочтительный способ включает объединение компонентов с помощью механического взбалтывания при температуре до 70°C, с последующей фильтрацией до получения чистого раствора.

Особенно предпочтительный способ включает добавление активного компонента (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида]-1Н-индол-2-карбоксамида, по данному изобретению, смотри пример 44, при механическом взбалтывании, к Captex 355 EP, Crodamol GTC/C или Labrafac CC, которые предварительно нагревали до температуры 70°C, с последующим охлаждением и фильтрацией для получения чистого раствора.

Наиболее предпочтительный способ включает добавление активного компонента (S)-N-{2-[бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида]-1Н-индол-2-карбоксамида, по данному изобретению, смотри пример 44, при механическом взбалтывании, к Captex 355 EP, Crodamol GTC/C, которые предварительно нагревали до температуры 50-70°C, с последующим охлаждением и фильтрацией для получения чистого раствора.

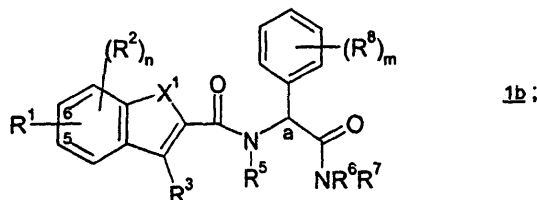
Область изобретения не ограничивается конкретными описанными воплощениями, которые являются единичными иллюстрациями отдельных аспектов изобретения, и в область изобретения включены

функционально равноценные способы и компоненты. Действительно, различные варианты изобретения, в дополнении к вышеуказанным и описанным здесь, будут понятны специалисту в данной области из вышеуказанного описания и сопутствующих примеров. Такие варианты включены в область дополнительных пунктов формулы изобретения.

Все приведенные здесь ссылки включены в качестве ссылки в своем полном объеме для всех целей.

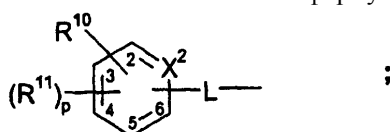
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1b



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой заместитель в 5 или 6 положении формулы 1b и имеет структуру



или, когда R⁷ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z¹-или пиридил-Z¹-, необязательно замещенные от одного до пяти, независимо, выбранными R¹², то R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₅-C₁₀)бициклоалкил, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵, -SO₂R¹⁵, (C₄-C₁₀)гетероциклическую группу, (C₅-C₁₀)гетероарил, арил или -(CR^aR^b)_q-арил, где циклоалкильная, гетероциклическая, гетероарильная или арильная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо, выбранными R¹⁶,

m равен целому числу от 0 до 5;

n равен целому числу от 0 до 3;

p равен целому числу от 0 до 3;

L представляет собой -C(O)N(R⁹)-;

X¹ представляет собой N(R⁴), S или O;

X² представляет собой N или C(R^c);

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁶, каждый независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкила, перфтор(C₂-C₄)алкила, трифторметила, трифторметил(C₁-C₅)алкила, моно-, ди- или тригалоген (C₂-C₆)алкокси, трифторметил (C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, гидрокси(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(CR^aR^b)_q-, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкиламино-, (C₁-C₆)диалкиламино-, amino(C₁-C₆)алкила-, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ или -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;

каждый R^a и R^b, независимо, представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R^c представляет собой H или R¹¹;

каждый q, независимо, равен целому числу от 0 до 6;

каждый j, независимо, равен 0, 1 или 2;

R³ представляет собой H, галоген, (C₁-C₆)алкил, или моно-, ди- или тригалоген(C₁-C₆)алкил;

R⁴ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵, -SO₂R¹⁵ или -(CR^aR^b)_q-фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти, независимо, выбранными R¹⁶;

каждый g, независимо, равен целому числу от 2 до 5;

каждый t, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

R⁵ и R⁹, каждый независимо, представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

R⁶ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

R⁷ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкил), -(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкил); (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tC(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

или R⁷ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z¹- или пиридил-Z¹-, необязательно замещенные от одного до пяти, независимо, выбранными R¹²;

Z¹ представляет собой -SO₂- или -(CR^aR^b)_v-;

v, независимо, равно целому числу от 1 до 6;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, вместе образуют (C_4 - C_{10})гетероциклическую группу, где гетероциклическая группа является моноциклической;

где алкильная, циклоалкильная и гетероциклическая группы вышеуказанных групп R^6 и R^7 , необязательно, независимо, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, трифторметила, трифторметокси, азида, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^aR^{14}$ и $-NR^{14}OR^{15}$, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила; и

R^{10} представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^2 - или пиридил- Z^2 -, где фенильная или пиридинная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо выбранными R^{13} ;

Z^2 представляет собой $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $-(CR^aR^b)_w$ -, или $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

каждый k, независимо, равен 0 или 1;

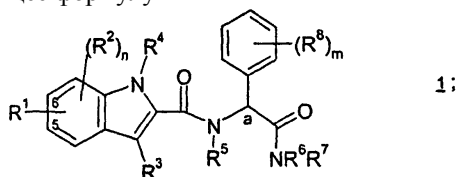
или R^{10} представляет собой OR^{17} , где R^{17} представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкил, моно-, ди- или тригалоген(C_2 - C_6)алкил, перфтор(C_2 - C_4)алкил, трифторметил(C_1 - C_5)алкил, гидроксид(C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_8)циклоалкил(CR^aR^b) $_q$ -, (C_2 - C_6)алкенил, или (C_2 - C_6)алкинил;

каждый R^{14} , независимо, представляет собой H, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_8)циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1$ - C_6 алкил), $(CR^aR^b)_tS(C_1$ - C_6 алкил), $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

каждый R^{15} , независимо, представляет собой H, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_8)циклоалкил, трифторметил, трифторметил(C_1 - C_5)алкил, где алкильные части вышеуказанных групп R^{15} , необязательно, независимо, замещены от 1 до 3 заместителями, независимо, выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, amino, гидроксид, галогена, циано, нитро, трифторметила и трифторметокси;

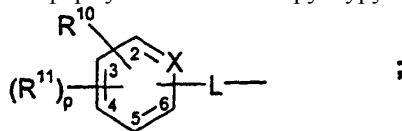
и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкенил» или «алкинил», содержащий группу CH_3 (метил), CH_2 (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO_2 или присоединена к атому N, O или S, необязательно несет на указанной группе метила, метилена или метина заместитель, выбранный из группы, включающей галоген, $-OR^3$, $-SR^a$ и $-NR^aR^b$.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу 1



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 замещен в 5 или 6 положении формулы 1 и имеет структуру



m равен целому числу от 0 до 5;

n равен целому числу от 0 до 3;

p равен целому числу от 0 до 3;

L представляет собой $-C(O)N(R^9)$;

X представляет собой N или $C(R^c)$;

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{16} , каждый независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидроксид, (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкокси, метокси, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкила, моно-, ди- или тригалоген (C_2 - C_6)алкила, перфтор(C_2 - C_4)алкила, трифторметила, трифторметил(C_1 - C_5)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C_2 - C_6)алкокси, трифторметил(C_1 - C_5)алкокси, (C_1 - C_6)алкилтио, гидроксид(C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкил(CR^aR^b) $_q$ -, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила, (C_1 - C_6)алкиламино-, (C_1 - C_6)диалкиламино, amino(C_1 - C_6)алкила-, $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ или $(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$;

каждый из R^a и R^b , независимо, представляет собой H или (C_1 - C_6)алкил;

R^c представляет собой H или R^{11} ;

каждый q, независимо, равен целому числу от 0 до 6;

каждый j, независимо, равен 0, 1 или 2;

R^3 представляет собой H, галоген, (C_1 - C_6)алкил, или моно-, ди- или тригалоген (C_1 - C_6)алкил;

R^4 представляет собой H, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_8)циклоалкил, $C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1$ - C_6 алкил), $-(CR^aR^b)_tS(C_1$ - C_6 алкил), $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ или $-(CR^aR^b)_q$ -фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти, независимо выбранными R^{16} ;

каждый g, независимо, равен целому числу от 2 до 5;

каждый t, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

R^5 , R^6 и R^9 , каждый независимо, представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ или SO_2R^{15} ;

R^7 представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^1 - или пиридил- Z^1 -, где фенильная или пиридинная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо, выбранными R^{12} ;

Z^1 представляет собой $-SO_2$ - или $-(CR^aR^b)_v$;

v , независимо, равен целому числу от 1 до 6;

R^{10} представляет собой фенил, пиридил, фенил- Z^2 - или пиридил- Z^2 -, где фенильная или пиридинная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо, выбранными R^{13} ;

Z^2 представляет собой $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $-(CR^aR^b)_w$ - или $-(O)_k-(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w , независимо, равен целому числу от 1 до 6;

каждый k , независимо, равен 0 или 1;

каждый R^{14} , независимо, представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкил, $(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкил, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ или $-SO_2R^{15}$;

каждый R^{15} , независимо, представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, трифторметил, трифторметил(C_1-C_5)алкил, где алкильная часть вышеуказанных групп R^{15} , необязательно, независимо, замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, amino, гидроксид, галоген, циано, нитро, трифторметила и трифторметокси;

и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкенил» или «алкинил», содержащий группу CH_3 (метил), CH_2 (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO_2 или присоединена к атому N, O или S, необязательно несет на указанной группе метила, метилена или метина заместитель, выбранный из группы, содержащей галоген, $-OR^a$, $-SR^a$ и $-NR^aR^b$.

3. Соединение по п. 2, где L присоединен во 2 положении R^1 и в 5 положении формулы 1, где X представляет собой $C(R^c)$ и где m равен 0, n равен 0 и p равен 0 или 1.

4. Соединение по п.3, где R^{10} представляет собой фенил, присоединенный в 3 положении R^1 , где фенильная группа R^{10} необязательно замещена от одного до пяти, независимо, выбранными R^{13} .

5. Соединение по п.4, где R^7 представляет собой фенил- Z^1 -, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти, независимо, выбранными R^{12} , где Z^1 представляет собой $-(CR^aR^b)_v$ -.

6. Соединение по п.5, где R^4 , R^5 , R^6 и R^9 , каждый независимо, выбраны из H, (C_1-C_6) алкила, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкил или $-(CR^aR^b)_iR^{15}$;

где каждый R^{12} , независимо, выбран из галогена, гидроксид, (C_1-C_6) алкила, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси(C_1-C_6)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C_2-C_6)алкила, трифторметила, трифторметил(C_1-C_5)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C_2-C_6)алкокси, трифторметил(C_1-C_5)алкокси, (C_1-C_6) алкилтио и гидроксид(C_1-C_6)алкила; и

где каждый R^{13} , независимо, выбран из галогена, гидроксид, amino, циано, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси(C_1-C_6)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C_2-C_6)алкила, трифторметила, трифторметил(C_1-C_5)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C_2-C_6)алкокси, трифторметил(C_1-C_5)алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, гидроксид(C_1-C_6)алкила, $-C(O)OR^{15}$ и $NR^{14}C(O)R^{15}$; где R^{14} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил; и где R^{15} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

7. Соединение по п.6, где R^{10} представляет собой фенил, присоединенный в 3 положении R^1 , где фенильная группа R^{10} необязательно замещена одним R^{13} .

8. Соединение по п.7, где Z^1 представляет собой $-CH_2$ - и где R^4 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкил.

9. Соединение по п.8, где углерод, обозначенный «a» в формуле 1, имеет «(S)» конфигурацию; где R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_6) алкил и где R^6 представляет собой метил.

10. (S)-N-{2-[Бензил(метил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил}-1-метил-5-[4'-трифторметилбифенил]-2-карбоксамидо]-1H-индол-2-карбоксамид.

11. Соединение, выбранное из группы, включающей:

(2-метиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 1-метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-оксо-1-фенил-2-(проп-2-иниламино)этил]амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амида 3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-(этиламино)-2-оксо-1-фенилэтил]амида 3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амида 3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)этил]амида 5-[(бифенил-2-карбонил)амино]-3-хлор-1-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту;

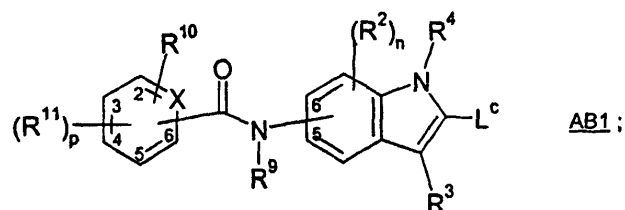
[2-(изопропиламино-2-оксо-1-фенилэтил)амид 5-[(бифенил-2-карбонил)амино]-3-хлор-1-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту и

изопропиловый эфир 4-(метил-[(1-метил-5-[4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-1Н-индол-2-карбонил)амино)фенилацетил)амино}метил)бензойную кислоту.

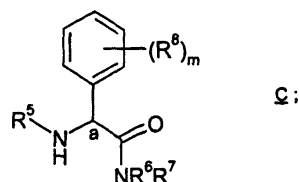
12. Фармацевтическая композиция, которая включает в себя терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

13. Способ лечения ожирения у животных, при необходимости в таком лечении, который заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

14. Способ получения соединения формулы 1, который включает в себя образование амидной связи между соединением формулы АВ1



и соединением формулы С



где

m равен целому числу от 0 до 5; n равен целому числу от 0 до 3; p равен целому числу от 0 до 3;

атом азота амидогруппы вышеуказанного -C(O)N(R⁹)- присоединен в 5 или 6 положении индола;

X представляет собой N или C(R^c), где R^c представляет собой H или R¹¹;

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁶, каждый, независимо, выбраны из галогена, циано, нитро, азида, amino, гидроксид, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкокси (C₁-C₆)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкила, перфтор(C₂-C₄)алкила, трифторметила, трифторметил(C₁-C₅)алкила, моно-, ди- или тригалоген(C₂-C₆)алкокси, трифторметил(C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(CR^aR^b)_q-, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкиламино-, (C₁-C₆)диалкиламино-, amino(C₁-C₆)алкила-, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴-, -C(O)NR^aR¹⁴-, -NR¹⁴C(O)R¹⁵-, NR¹⁴OR¹⁵-, -CH=NOR¹⁵-, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵-, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵-, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -C(O)OR¹⁵-, OC(O)R¹⁵-, -SO₂NR^aR¹⁴-, -S(O)_jR¹⁵ или -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;

каждый из R^a и R^b, независимо, представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый q, независимо, равен целому числу от 0 до 6; каждый j, независимо, равен 0, 1 или 2;

R³ представляет собой H, галоген, (C₁-C₆)алкил или моно-, ди- или тригалоген(C₁-C₆)алкил;

R⁴ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆)алкил, -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_tR¹⁵-, -SO₂R¹⁵ или -(CR^aR^b)_q-фенил, где фенильная группа необязательно замещена от одного до пяти, независимо, выбранными R¹⁶;

каждый g, независимо, равен целому числу от 2 до 5; каждый t, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

R⁵, R⁶ и R⁹, каждый независимо, представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

R⁷ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z¹- или пиридил-Z¹-, где фенильная или пиридинная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо, выбранными R¹²;

Z¹ представляет собой -SO₂- или -(CR^aR^b)_v;

v, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

R¹⁰ представляет собой фенил, пиридил, фенил-Z²- или пиридил-Z²-, где фенильная или пиридинная группы необязательно замещены от одного до пяти, независимо, выбранными R¹³;

Z² представляет собой -S(O)_j-, -O-, -(CR^aR^b)_w- или -(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-;

w, независимо, равен целому числу от 1 до 6;

каждый k, независимо, равен 0 или 1;

каждый R¹⁴, независимо, представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, -C(O)R¹⁵-, -C(S)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ алкил), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵-, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ или -SO₂R¹⁵;

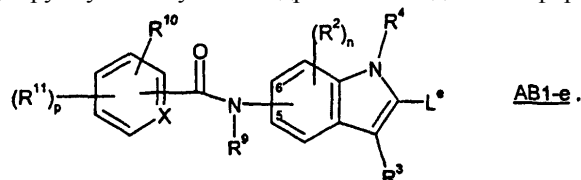
каждый R¹⁵, независимо, представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, трифторметил, трифторметил(C₁-C₅)алкил, где алкильные части вышеуказанных групп R¹⁵, необязательно, независимо,

замещены от 1 до 3 заместителями, независимо, выбранными из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, amino, гидрокси, галогена, циано, нитро, трифторметила и трифторметокси;

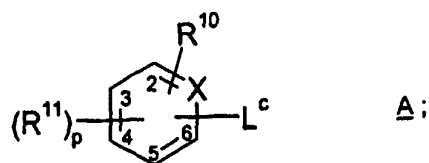
и где любой вышеуказанный фрагмент «алкил», «алкинил» или «алкинил», содержащий группу CH₃ (метил), CH₂ (метилен) или CH (метин), которая не замещена галогеном, SO или SO₂ или присоединена к атому N, O или S, необязательно несет на указанной группе метила, метилена или метина заместитель, выбранный из группы, содержащей галоген, -OR^a, -SR^a и -NR^aR^b;

и L^c выбран из (i) карбоновой кислоты или ее соли (ii) активированной формы карбоновой кислоты или (iii) альдегида.

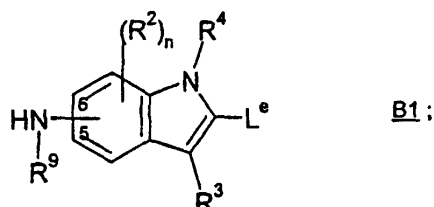
15. Способ по п.14, где группу L^c получают гидролизом соединения формулы AB1-e



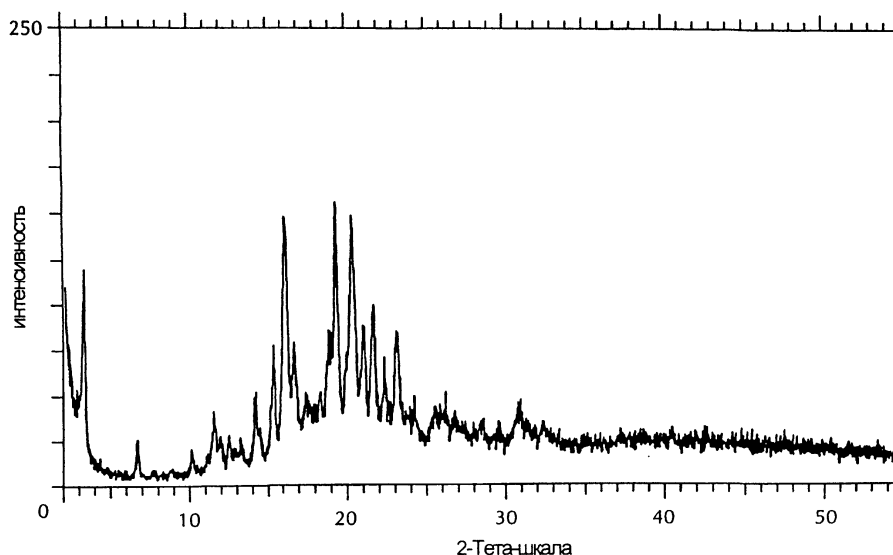
где соединение формулы AB1-e получают способом, включающим образование амидной связи между соединением формулы A



и соединением формулы B1

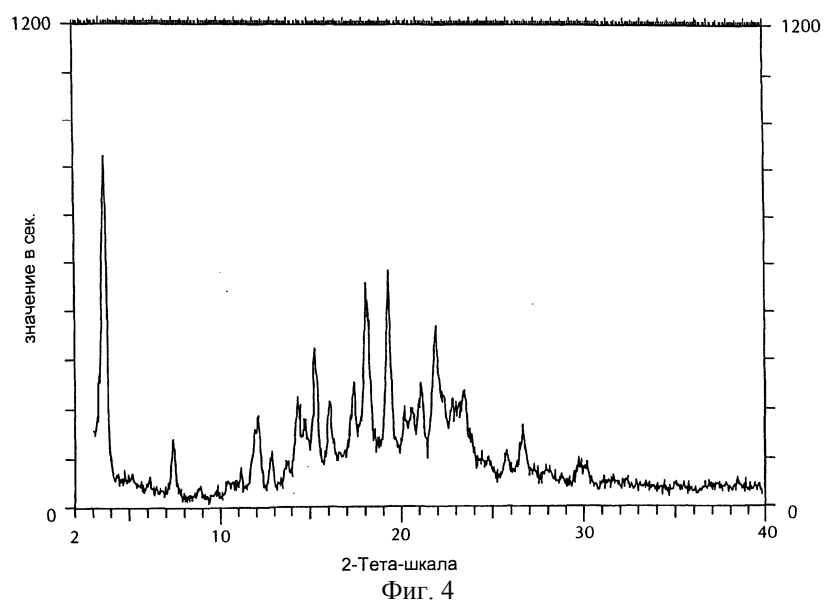
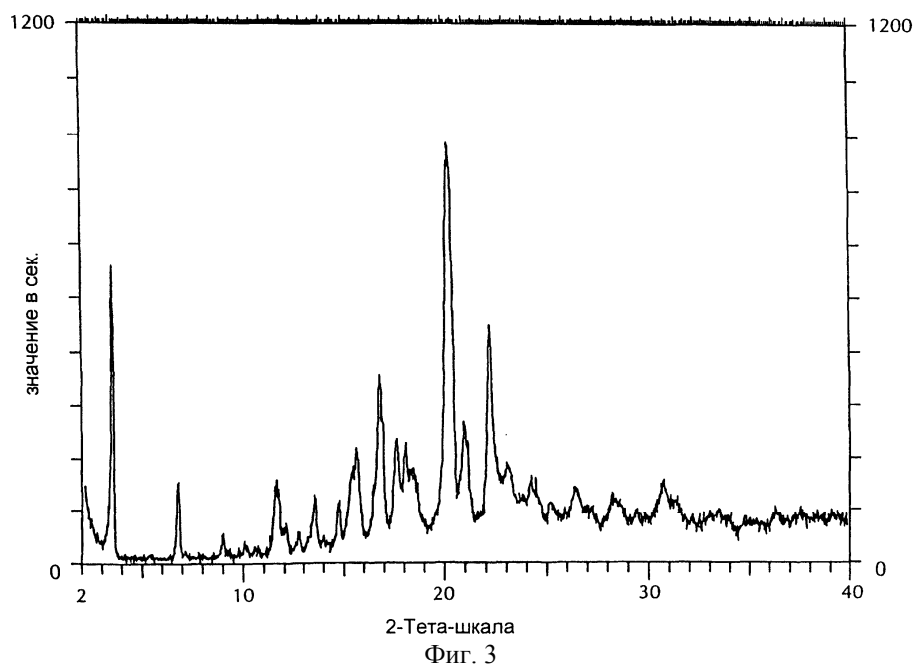
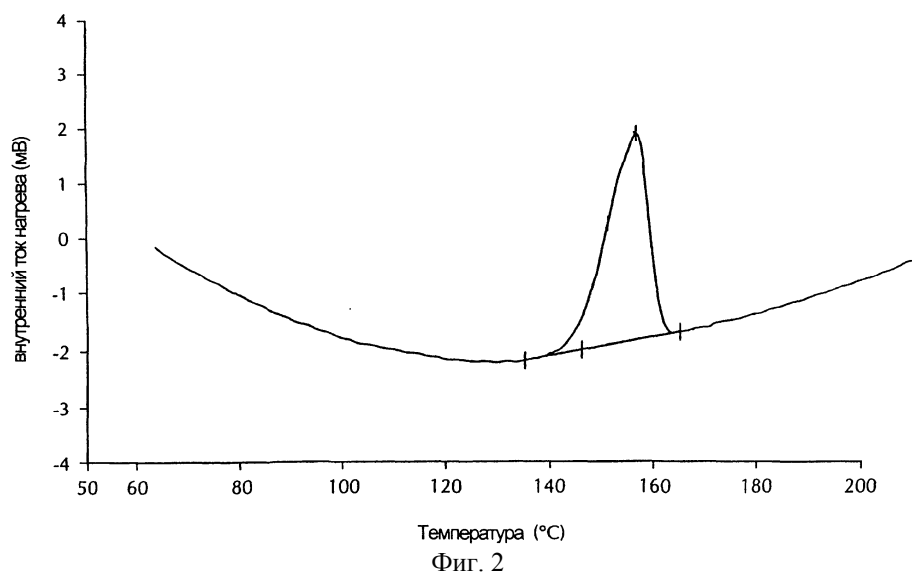


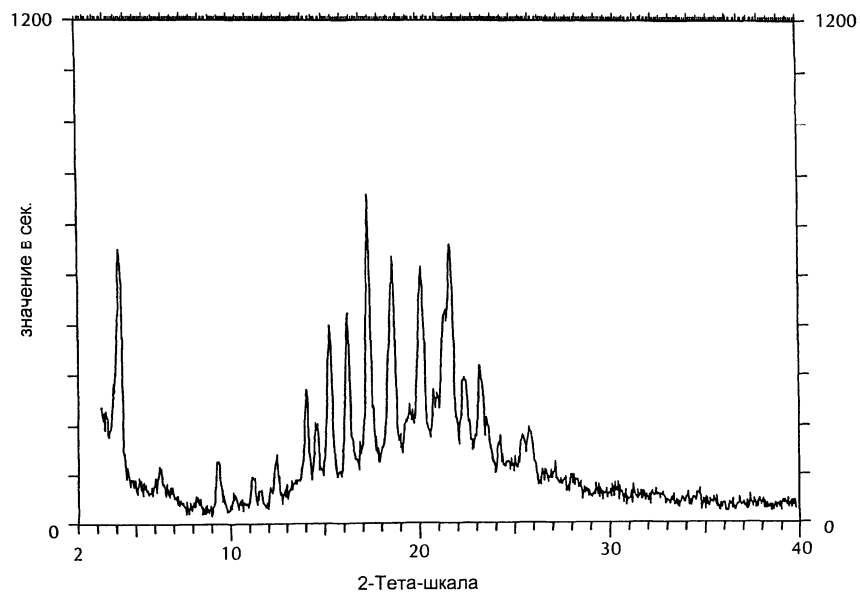
где L^c представляет собой карбоновую кислоту и L^c представляет собой (C₁-C₆)алкиловый эфир карбоновой кислоты.



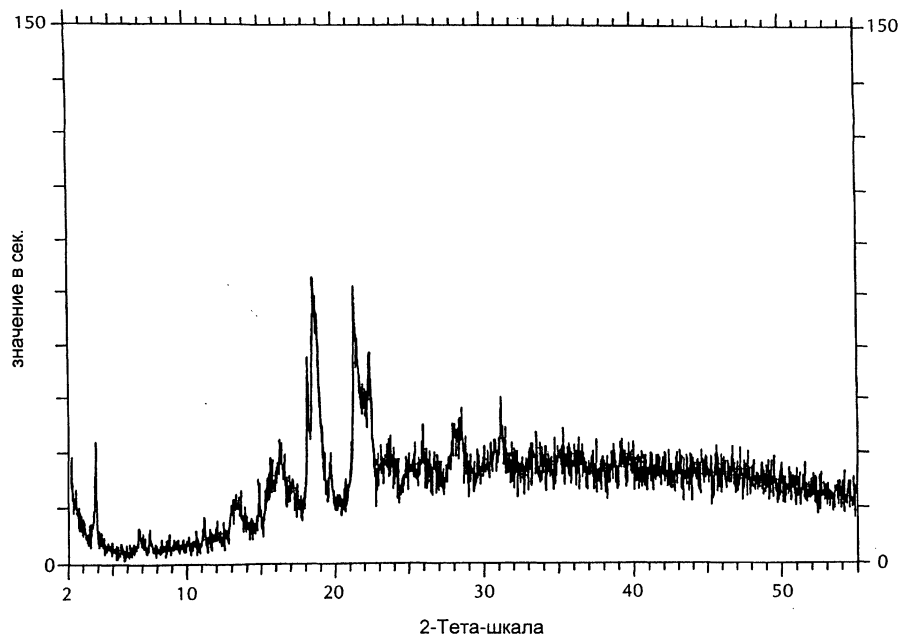
Фиг. 1

007008





Фиг. 5



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6