



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 264** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 211/44, 211/54, 233/29,**
317/14, C 07 D 213/75, 213/79,
213/81, 295/12, 401/04, A 61 K
31/167, 31/44, A 61 P 25/00

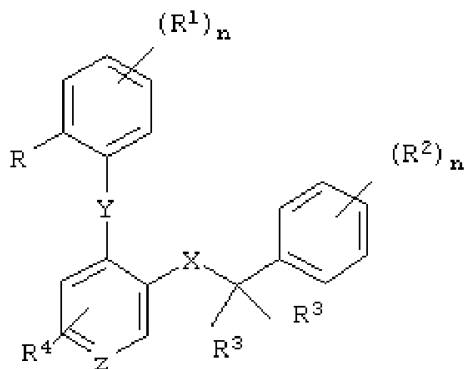
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001125899/04, 15.02.2000
(24) Дата начала действия патента: 15.02.2000
(30) Приоритет: 24.02.1999 EP 99103502.3
(43) Дата публикации заявки: 27.06.2003
(45) Дата публикации: 20.10.2004
(56) Ссылки: RU 2077531 C1, 20.04.1997.
WO 99/01421 A1, 14.01.1999.
WO 97/31635 A1, 04.09.1997.
WO 95/16679 A1, 22.06.1995.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 24.09.2001
(86) Заявка РСТ: EP 00/01224 (15.02.2000)
(87) Публикация РСТ: WO 00/50398 (31.08.2000)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой

(72) Изобретатель: БЭС Мишель (CA), ГАЛЛЕЙ Guido (DE), ГОДЕЛЬ Тирри (CH), ХОФФМАНН Торстен (CH), ХУНКЕЛЕР Вальтер (CH), ШНИДЕР Патрик (CH), ШТАДЛЕР Хайнц (CH)
(73) Патентообладатель: Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)
(74) Патентный поверенный: Веселицкая Ирина Александровна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛА ИЛИ ПИРИДИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к новым производным бензола или пиридина формулы (I)



I

где R обозначает H, C₁-C₇алкил и галоген; R¹ обозначает H или галоген при условии, что в 4-м положении R¹ не обозначает бром или иод; R² обозначает H или CF₃; R³ обозначает H или C₁-C₇алкил; R⁴ обозначает H, галоген, C₁-C₇алкил и др.; R⁵ обозначает H или C₁-C₇алкил; X обозначает -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)-C(O)- или -C(O)O-; Y обозначает -(CH₂)_n-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)- или N(R⁵)-; R⁵ обозначает (низш.)алкил; Z обозначает =N-, -CH= или -C(C1)=; n обозначает число от 0 до 4; и их фармацевтически приемлемым солям. Соединения формулы (I) проявляют антагонистическую активность в отношении рецептора нейрокина-1 и могут найти применение в медицине. 2 н. и 6 з.п. ф-лы.

RU 2 238 264 C2

RU 2 238 264 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 264** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 211/44, 211/54,**
233/29, 317/14, C 07 D 213/75,
213/79, 213/81, 295/12, 401/04, A
61 K 31/167, 31/44, A 61 P 25/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

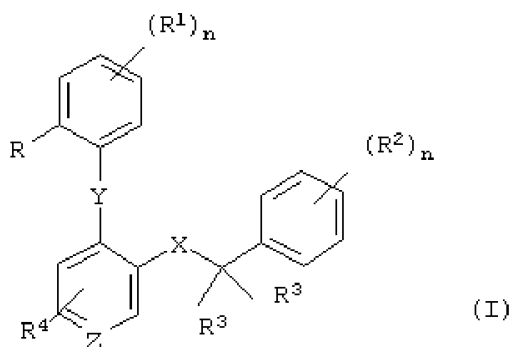
(21), (22) Application: 2001125899/04, 15.02.2000
(24) Effective date for property rights: 15.02.2000
(30) Priority: 24.02.1999 EP 99103502.3
(43) Application published: 27.06.2003
(45) Date of publication: 20.10.2004
(85) Commencement of national phase: 24.09.2001
(86) PCT application:
EP 00/01224 (15.02.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/50398 (31.08.2000)
(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj

(72) Inventor: BES Mishel' (CA),
GALLEJ Guido (DE), GODEL' Tirri
(CH), KhOFFMANN Torsten (CH), KhUNKELER
Val'ter (CH), ShNIDER Patrik (CH), ShTADLER
Khajnts (CH)
(73) Proprietor:
F.KhOFFMANN-LJa ROSH AG (CH)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) DERIVATIVES OF BENZENE OR PYRIDINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to new
derivatives of benzene or pyridine of the
formula (I):



wherein R means hydrogen atom (H),
(C₁-C₇)-alkyl or halogen atom; R¹ means

hydrogen atom (H) or halogen atom under
condition that R¹ at position 4 doesn't mean
bromine or iodine atom; R² means hydrogen
atom (H) or CF₃; R³ means hydrogen atom (H)
or (C₁-C₇)-alkyl; R⁴ means hydrogen atom (H),
halogen atom, (C₁-C₇)-alkyl and others;
R⁵ means hydrogen atom (H) or
(C₁-C₇)-alkyl; X means -C(O)N(R⁵)-,
-N(R⁵)C(O)- or -C(O)O-; Y means -(CH₂)_n-,
-O-, -S-, -SO₂-, -C(O)- or N(R⁵)- wherein
R⁵ means (lower)-alkyl; Z means =N-, -CH=
or -C(C1)=; n means a number from 0 to 4;
and their pharmaceutically acceptable salts.
Compounds of the formula (I) elicit
antagonistic activity with regard to
neurokinin-1 receptor and can be used in
medicine.

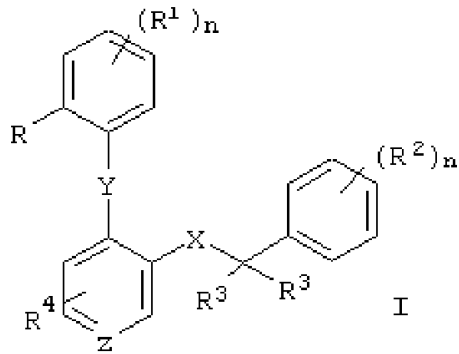
EFFECT: valuable medicinal properties of
compounds.

8 cl, 34 ex

RU
2
2
3
8
2
6
4
C
2

RU
? 2 3 8 2 6 4 C 2

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы



в которой

R обозначает водородный атом, низший алкил, соответственно (низш.)алкил, (низш.)алкокси, атом галогена или трифторметил;

R¹ обозначает атом водорода или галогена; или

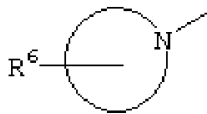
R и R¹ могут совместно образовывать -CH=CH-CH=CH-;

R² обозначает атом водорода или галогена, трифторметил, (низш.)алкокси или цианогруппу;

R³ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, (низш.)алкил или они могут образовывать циклоалкильную группу;

R⁴ обозначает атом водорода или галогена, (низш.)алкил, (низш.)алкокси,

-N(R⁵)₂, -N(R⁵)S(O)₂-(низш.)алкил, -N(R⁵)C(O)R⁵ или циклический третичный амин группы



R⁵ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, C₃-C₆циклоалкил, бензил или (низш.)алкил;

R⁶ обозначает атом водорода, гидроксил, (низш.)алкил, -N(R⁵)CO-(низш.)алкил, гидроксигруппу, -CHO или 5- или 6-членную гетероциклическую группу, необязательно связанную посредством алкиленовой группы;

X обозначает -C(O)N(R⁵)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mN(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-,

-C(O)O- или -N(R⁵)(CH₂)_m-;

Y обозначает -(CH₂)_n-, -O-, -S-, -SO₂-,

-C(O)- или N(R⁵)-;

Z обозначает =N-, -CH= или -C(Cl)=;

n обозначает число от 0 до 4; а

m обозначает 1 или 2;

и к их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям.

Соединения формулы I и их соли отличаются ценными терапевтическими свойствами. При создании изобретения неожиданно было установлено, что соединения по настоящему изобретению являются антагонистами рецептора нейрокина (NK-1, вещество P). Вещество P представляет собой встречающийся в естественных условиях ундекапептид, принадлежащий к пептидам из семейства тахикининов, последние так называются из-за их быстрого сократительного действия на

внесосудистую ткань гладкой мускулатуры. Рецептор вещества P является представителем суперсемейства связанных с протеином G рецепторов.

Нейропептидный рецептор вещества P (NK-1) широко распространен в нервной системе млекопитающих (особенно в головном мозге и спинальных ганглиях), кровеносной системе и периферических тканях (особенно в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке), и он участвует в регуляции многочисленных разнообразных биологических процессов.

Центральное и периферическое действие тахикинина млекопитающих, т.е. вещества P, связывали с многочисленными воспалительными состояниями, включая мигрень, ревматоидный артрит, астму и воспалительное заболевание кишечника, а также с ролью в качестве медиатора рвотного рефлекса и модулятора нарушений центральной нервной системы (ЦНС), таких как болезнь Паркинсона (Neurosci. Res. 7, 187-214, 1996), состояния тревоги (Can. J. Phys., 75, 612-621, 1997) и депрессии (Science, 281, 1640-1645, 1998).

Данные о возможности применения антагонистов рецептора тахикинина для лечения боли, головной боли, прежде всего мигрени, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, ослабления синдрома отказа от морфина, сердечно-сосудистых изменений, отека, такого как отек, вызванный тепловым повреждением, хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, астма/бронхиальная гиперреактивность и другие респираторные заболевания, включая аллергический ринит, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, повреждения глаза и глазных воспалительных заболеваний, обобщены в статье "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists". J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Кроме того, антагонисты рецептора нейрокина-1 разработаны с целью лечения многочисленных физиологических нарушений, связанных с избытком или с нарушением баланса тахикининов, в частности вещества P. Примеры состояний, которые связаны с веществом P, включают нарушения центральной-нервной системы, такие как состояние тревоги, депрессия и психоз (WO 95/16679, WO 95/18124 и WO 95/23798).

Антагонисты рецептора нейрокина-1, кроме того, могут применяться для лечения состояния укачивания и индуцированной лекарственным средством рвоты.

Кроме того, в журнале The New England Journal of Medicine, том 34, №3, 190-195, 1999 описано уменьшение индуцированной цисплатином рвоты с помощью избирательных антагонистов рецептора нейрокина-1.

В патенте US 5972938 также описан способ лечения психоиммунологического или психосоматического нарушения путем введения антагониста рецептора тахикинина, такого как рецептор NK-1.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, получение вышеуказанных соединений, лекарственные средства, содержащие эти соединения, и их изготовление, а также

применение вышеуказанных соединений для лечения или профилактики болезней, прежде всего болезней и нарушений указанных ранее типов, или для изготовления соответствующих лекарственных средств.

Наиболее предпочтительными показаниями согласно настоящему изобретению являются показания, которые включают заболевания центральной нервной системы или рвоту, например лечение или профилактика определенных депрессивных нарушений путем введения антагониста рецептора NK-1. Установлено, что серьезный приступ депрессии продолжается в течение по меньшей мере двух недель, во время которых в течение большей части дня и практически каждый день наблюдается подавленное настроение или потеря интереса ко всему или удовольствия от всего, или практически полная потеря активности.

Представленные ниже общие понятия в настоящем описании использованы в приведенных ниже значениях независимо от того, встречаются ли они индивидуально или в сочетаниях.

Понятием "(низш.)алкил" в настоящем описании обозначена прямоцепочечная или разветвленная алкильная группа, содержащая от 1 до 7 углеродных атомов, например метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил и т.п.

Предпочтительными (низш.)алкильными группами являются группы, содержащие от 1 до 4 углеродных атомов.

Понятием "(низш.)алкокси" обозначена группа, где алкильным остатком является остаток, который описан выше и который присоединен посредством кислородного атома.

Понятием "галоген" обозначен атом хлора, иода, фтора или брома.

Понятием "циклоалкил" обозначена насыщенная карбоциклическая группа, включающая от 3 до 6 углеродных атомов.

Понятие "циклический третичный амин" обозначает, например, пиррол-1-ил, имидазол-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотиоморфолин-4-ил или 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил.

Понятие "5- или 6-членная гетероциклическая группа" обозначает, например, пиридинил, пиримидинил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, тиенил, фурил, пиранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, пиперазинил или пиперидил.

Понятие "фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли" охватывает соли с минеральными и органическими кислотами, такими как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота и т.п.

Предпочтительными примерами являются соединения, у которых Y обозначает -C(O)-, а R⁴ обозначает 4-метилпиперазинил, в частности следующие соединения:

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фе

нил]-2-(3,5-бис-трифтормет-илфенил)изобутирамид,

4-бензоил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид и

5 N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорбензоил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид.

Еще более предпочтительны соединения, у которых Y обозначает -O-, а R⁴ обозначает атом водорода, морфолинил или 4-метилпиперазинил. Примерами таких соединений являются:

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-(2-феноксифенил)изобутирамид,

15 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-(2-о-толилоксифенил)изобутирамид,

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[2(2,4-дихлорфеноксифенил)-N-метилизобутирамид, N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамид,

20 N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорфеноксифенил)-N-метил-6-морфолин-4-илникотинамид,

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорфеноксифенил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид и

25 N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-о-толил-оксиникотинамид.

Наиболее предпочтительными являются соединения, у которых Y обозначает -N(CH₃)-, а R⁴ обозначает атом водорода, в частности следующие соединения:

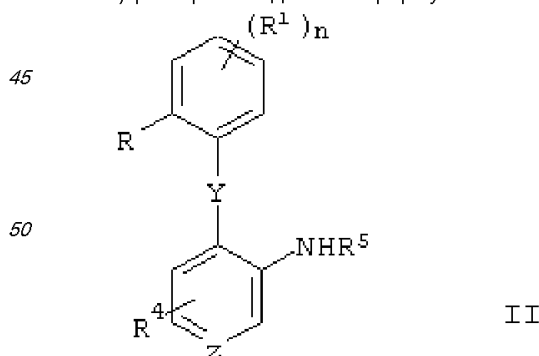
30 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамид,

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]изобутирамид, 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[2(метилфениламино)фенил]ацетамид и

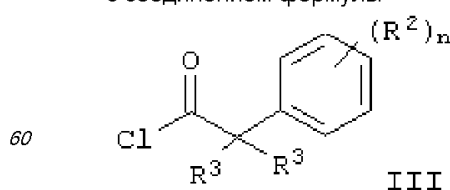
35 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]ацетамид.

Предлагаемые соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены по методам, которые в данной области техники известны, например по методам, изложенным ниже, которые включают

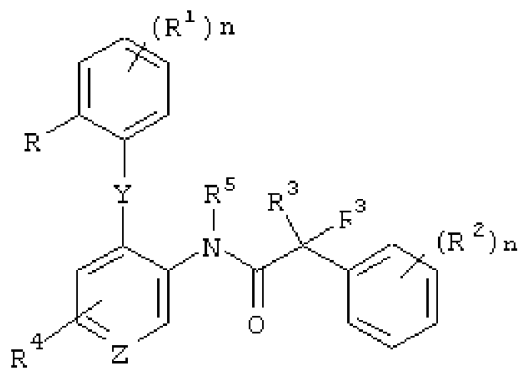
а) реакцию соединения формулы



55 с соединением формулы



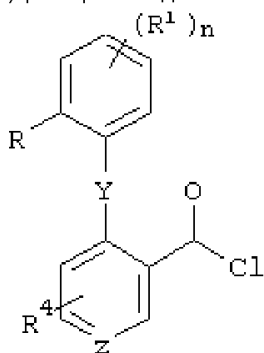
с получением соединения формулы



I-1

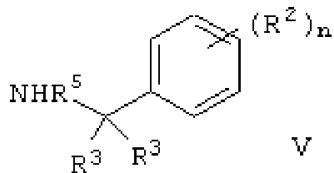
в которой R^1 - R^5 , R, Y, Z и n имеют значения, указанные выше, или

б) реакцию соединения формулы



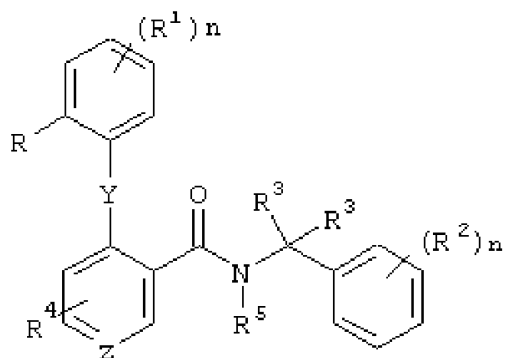
IV

с соединением формулы



V

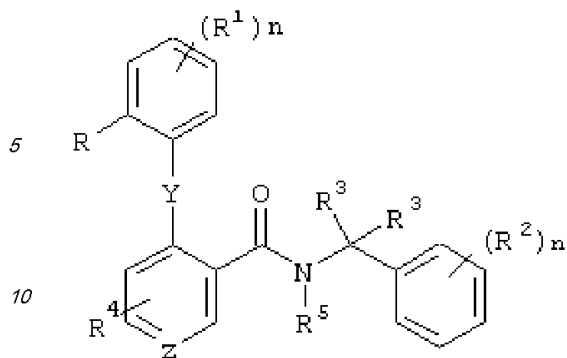
с получением соединения формулы



I-2

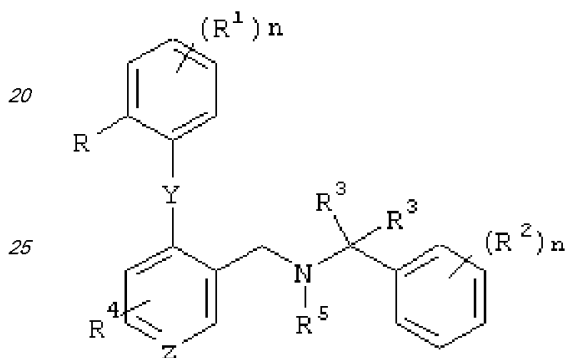
в которой R^1 - R^5 , R, Z, Y и n имеют значения, указанные выше, или

в) восстановление соединения формулы



I-2

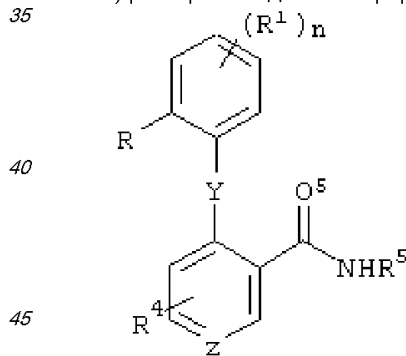
до соединения формулы



I-4

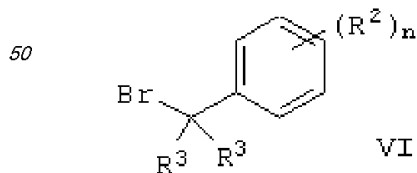
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

г) реакцию соединения формулы



VI

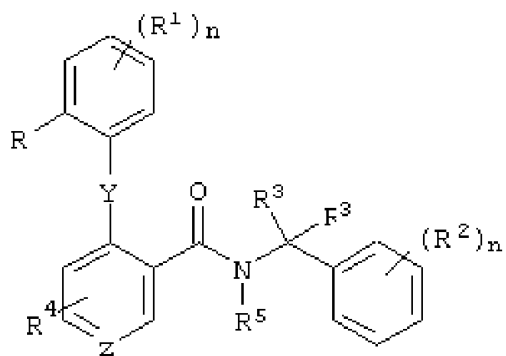
с соединением формулы



VII

с получением соединения формулы

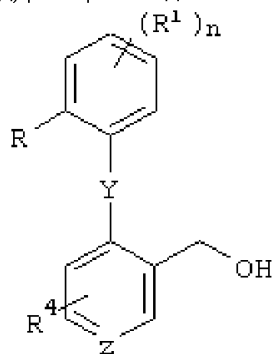
60



I-2

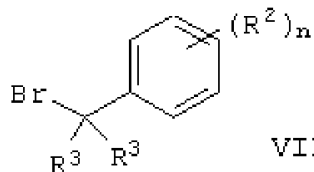
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

д) реакцию соединения формулы



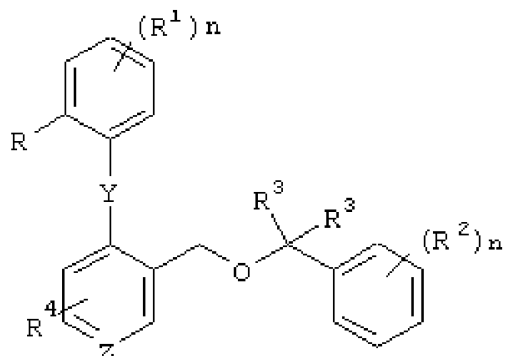
VIII

с соединением формулы



VII

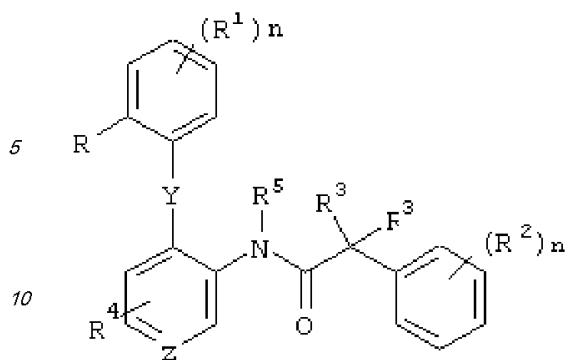
с получением соединения формулы



I-5

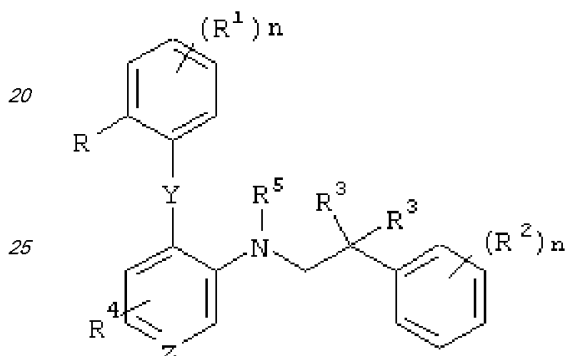
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

е) восстановление соединения формулы



I-1

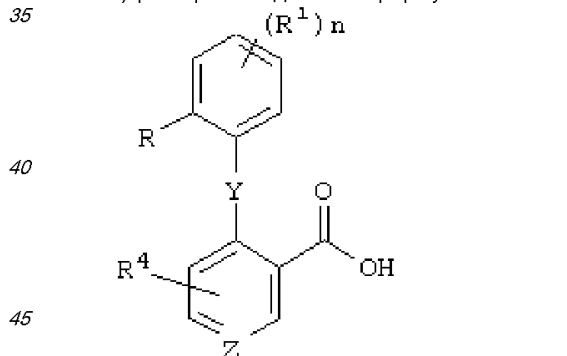
до соединения формулы



I-3

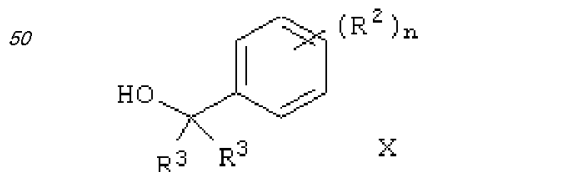
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

ж) реакцию соединения формулы



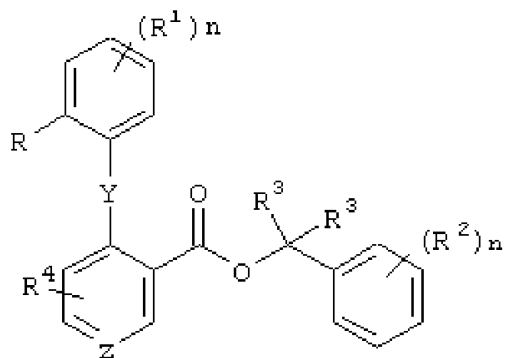
IX

с соединением формулы



X

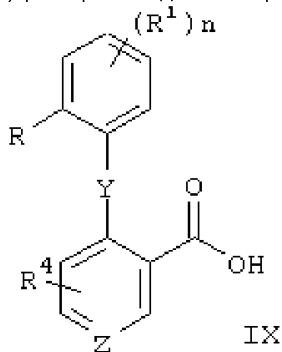
с получением соединения формулы



I-6

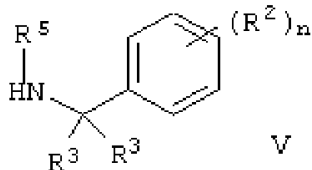
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

з) реакцию соединения формулы



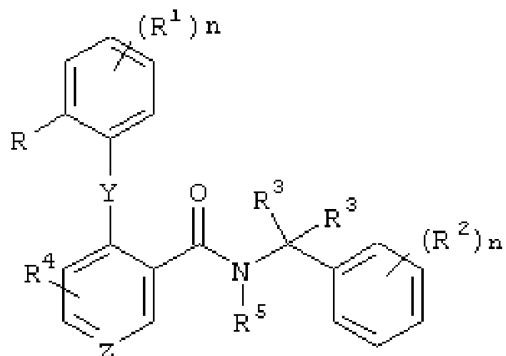
IX

с соединением формулы



V

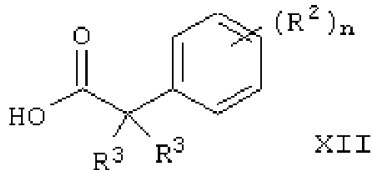
с получением соединения формулы



I-2

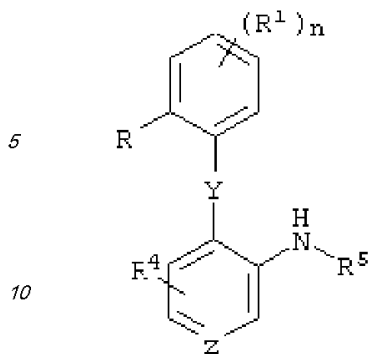
в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

и) реакцию соединения формулы



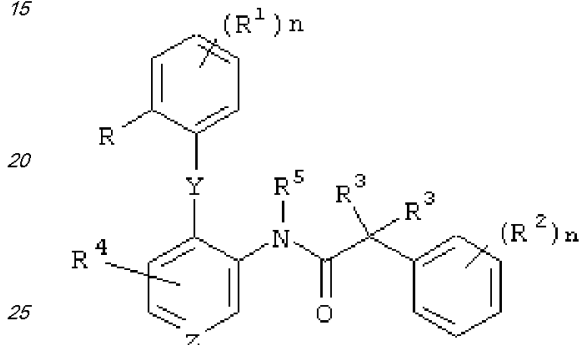
XII

с соединением формулы



II

с получением соединения формулы



I-1

в которой заместители имеют значения, указанные выше, или

к) модификацию одного или нескольких заместителей R^1 - R^5 или R в пределах приведенных выше определений и, если необходимо, превращение полученного соединения в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

В соответствии с технологическим вариантом а) соединение формулы II, например 3-амино-4-бензоилпиридин, охлаждают на ледяной бане и присоединяют соединение формулы III, например 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-2-метилпропионилхлорид, в присутствии ДИПЭА (N-этилдиизопропиламин) в дихлорметане, а затем смесь перемешивают при комнатной температуре. После очистки с хорошим выходом продукта получают целевое соединение формулы I-1.

Технологический вариант б) включает реакцию соединения формулы IV с соединением формулы V с получением соединения формулы I-2. Реакцию проводят обычным путем, например в растворителе, таком как смесь толуола с триэтиламин. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение примерно 1 ч.

В соответствии с технологическим вариантом в) соединение формулы I-2 восстанавливают до соединения формулы I-4. Эту реакцию проводят с восстановителем, таким как $LiAlH_4$ или BH_3 . ТГФ, обычным путем.

Технологический вариант г) включает реакцию соединения формулы VI с соединением формулы VII с получением соединения формулы I-2. Эту реакцию проводят депротонированием соединения формулы VI гексаметилдисилазидом калия (ГМДСК) и последующим присоединением соединения формулы VII. Приемлемым

растворителем является тетрагидрофуран. Реакцию проводят при комнатной температуре.

В соответствии с технологическим вариантом д) получают соединение формулы I-5. Эту реакцию проводят депротонированием соединения формулы VIII NaH и последующим присоединением соединения формулы VII. Такую реакцию проводят обычным путем.

Технологический вариант е) составляет другой метод получения соединения формулы I. Соединение формулы I-1 восстанавливают до соединения формулы I-3 обычным путем, например LiAlH₄ или ВН₃·ТГФ.

В технологическом варианте ж) соединение формулы IX активируют ДЦК (N,N'-дидецилгексилкарбодиимид) и ДМАП (4-N,N-диметиламинопиридин). В результате последующего присоединения соединения формулы X получают соединение формулы I-6.

В соответствии с технологическим вариантом з) соединение формулы IX активируют КДИ (1,1'-карбонилдиимдазол) и в результате последующего присоединения соединения формулы V получают соединение формулы I-2.

Технологический вариант и) включает процесс получения соединения формулы I-1, в ходе проведения которого соединение формулы XII активируют КДИ и в результате последующего присоединения соединения формулы II получают соединение формулы I-13.

Процесс получения соли проводят при комнатной температуре в соответствии с методами, которые сами по себе известны и которые знакомы любому специалисту в данной области техники. Имеются в виду не только соли с минеральными кислотами, но также соли с органическими кислотами. Примерами таких солей служат гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, цитраты, ацетаты, малеаты, сукцинаты, метансульфонаты, п-толуолсульфонаты и т.п.

Способы получения соединений формулы I более подробно иллюстрируют следующие схемы с 1 по 7. Исходные материалы формул IX, X, XI, II, III, XII, XIII, XV, XVII, XVIII, XX, XXII, XXIV и XXV являются соединениями, которые известны или могут быть получены в соответствии с методами, в данной области техники известными.

На этих схемах использованы следующие аббревиатуры.

ДЦК N,N'-дидецилгексилкарбодиимид

ДМАП 4-(N,N-диметиламино)пиридин

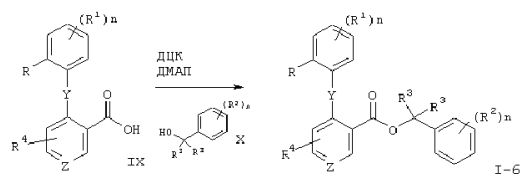
КДИ 1,1'-карбонилдиимдазол

ГМДСК гексаметилдисилазид калия

ДИПЭА N-этилдиизопропиламин

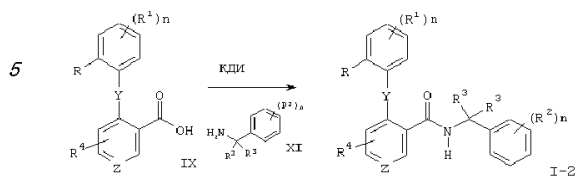
Пив-Cl пивалоилхлорид

Схема 1

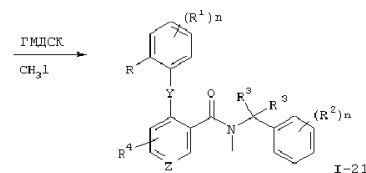


Значения заместителей указаны выше.

Схема 2



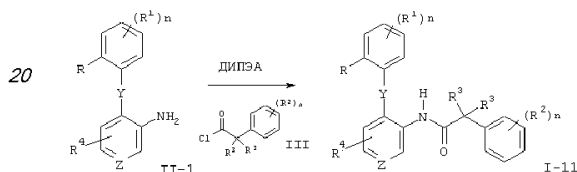
10



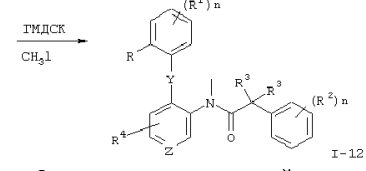
15

Значения заместителей указаны выше.

Схема 3



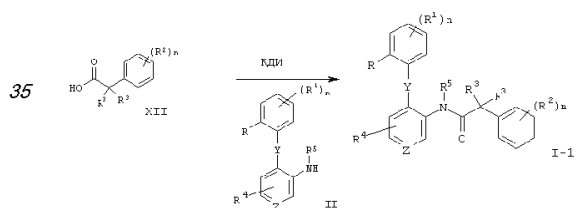
25



30

Значения заместителей указаны выше.

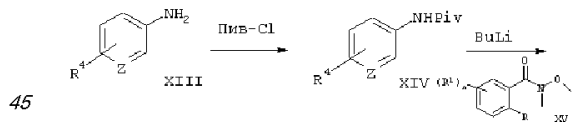
Схема 4



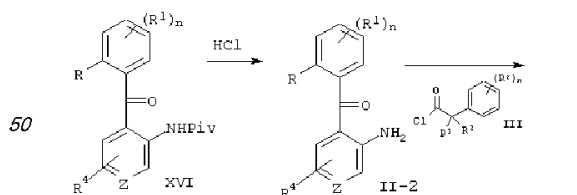
40

Значения заместителей указаны выше.

Схема 5



45



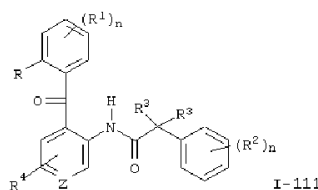
50

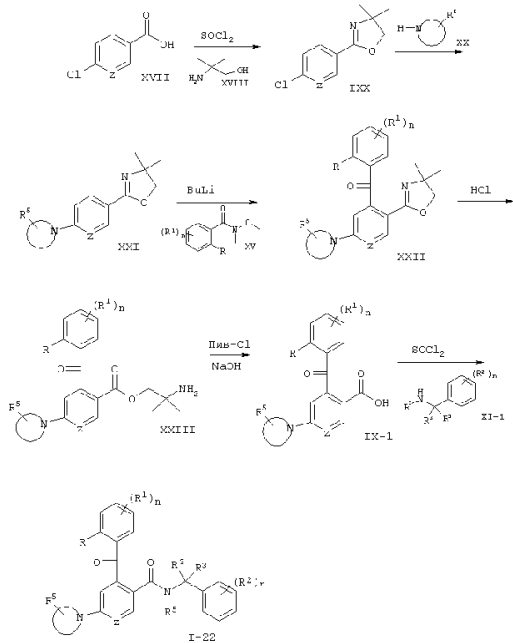
55

60

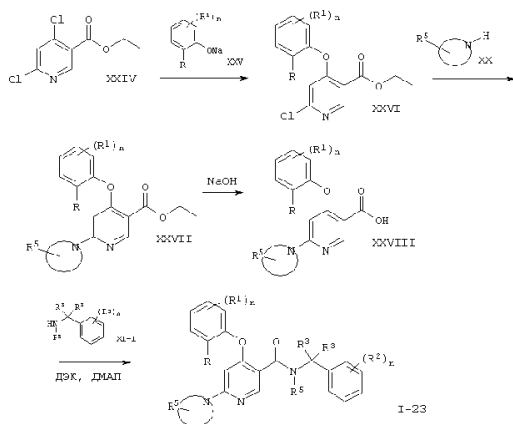
Значения заместителей указаны выше.

Схема 6





Значения заместителей указаны выше.
Схема 7



ДЭК
(N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодий мидгидрохлорид)

R, R¹, R², R³ и R⁵ имеют значения, указанные выше.

Как отмечалось ранее, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Установлено, что соединение по настоящему изобретению является антагонистом рецептора нейрокинаина 1 (NK-1, вещество P).

Соединение формулы I изучалось с помощью приведенных ниже тестов.

Сродство соединения формулы I к NK1-рецептору оценивали с использованием человеческого NK1-рецепторов в CHO-клетках, зараженных человеческим NK1-рецептором (с использованием экспрессионной системы вируса Semliki), и в присутствии радиоактивно меченного с помощью [³H]-вещества P (конечная концентрация 0,6 нМ). Опыты по связыванию проводили в HEPES-буфере (50 мМ, pH 7,4), содержащем БСА (бычий сывороточный альбумин) (0,04%), леупептин (8 мкг/мл), MnCl₂ (3 мМ) и фосфорамидон (2 мкМ). В опытах по связыванию использовали 250 мкл суспензии мембран (1,25 · 10⁵ клеток/пробирку для анализа), 0,125 мкл буфера, включающего

замещающий агент, и 125 мкл [³H]-вещества P. Для получения кривых замещения использовали по меньшей мере 7 концентраций соединения. Пробирки для анализа инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре, после чего содержимое пробирки быстро фильтровали под вакуумом через фильтры типа GF/C, которые предварительно в течение 60 мин пропитывали PEI (0,3%) с 2 промывками, для каждой из которых использовали по 2 мл HEPES-буфера (50 мМ, pH 7,4). Радиоактивность, сохранившуюся на фильтрах, оценивали с помощью сцинтилляционного счетчика. Все опыты проводили в трех повторностях в по меньшей мере 2 различных экспериментах.

Сродство к рецептору NK-1, выраженное в виде pK_i, для предпочтительных соединений составляет 7,50-9,00. Примерами таких соединений являются

N-(3,5-бистрифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамид	7,86
N-(3,5-бистрифторметилбензил)-4-(2-хлорфеноксил)-N-метил-6-(4-метилпиперзин-1-ил)никотинамид	8,42
N-(3,5-бистрифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-орто-толилксиникотинамид	8,56
N-(3,5-бистрифторметилбензил)-4-(2-хлорфеноксил)-N-метил-6-морфолин-4-илникотинамид	8,76

Соединения формулы I, а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут применяться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции могут вводиться перорально, например, в форме таблеток, филмтаблеток, драже, желатиновых капсул с мягким или твердым покрытием, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение также может быть осуществлено ректально, например в форме суппозитория, или парентерально, например в форме инъектируемых растворов.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть подвергнуты обработке вместе с фармацевтически инертными неорганическими или органическими эксципиентами для приготовления таблеток, филмтаблеток, драже и желатиновых капсул с твердым покрытием. В качестве таких эксципиентов для приготовления, например, таблеток, драже и желатиновых капсул с твердым покрытием могут использоваться лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. Приемлемыми эксципиентами для приготовления желатиновых капсул с мягким покрытием являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д.

Приемлемыми эксципиентами для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Приемлемыми эксципиентами для инъектируемых растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Приемлемыми эксципиентами для суппозитория являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы.

Кроме того, фармацевтические

композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подслащивающие вещества, красители, корригенты, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они также могут содержать и другие терапевтически ценные вещества.

Доза может варьироваться в широких пределах и, естественно, должна быть подобрана в зависимости от индивидуальных требований в каждом конкретном случае. В целом, в случае перорального введения суточная доза может составлять приблизительно 10-1000 мг соединения общей формулы I на пациента, однако при необходимости верхний предел может быть превышен.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем. Все температуры указаны в градусах Цельсия.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем. Температура во всех случаях указана в градусах Цельсия.

Пример 1

N-(4-бензоилпиридин-3-ил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

а)

N-(4-бензоилпиридин-3-ил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамид

Раствор 397 мг (2 ммоль)

3-амино-4-бензоилпиридина и 517 мг (4 ммоль) N-этилдизопропиламина в 8 мл дихлорметана охлаждали на ледяной бане и по каплям вводили раствор 765 мг (2,4 ммоль) 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-2-метилпропионилхлорида в 8 мл дихлорметана. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли 5 мл воды и отделяли органический слой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (над сульфатом магния) и выпаривали. Остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде оранжевого масла 235 мг (выход: 24%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 481,3 (M+H⁺, 100);

б)

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

В раствор 96 мг (0,2 ммоль)

N-(4-бензоилпиридин-3-ил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамида в 1,2 мл диметилформамида при 0° С вводили 0,22 мл 1 М раствора гексаметилдисилазида калия. По прошествии 30 мин добавляли 57 мг (0,4 ммоль) метилиодида и при комнатной температуре реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и к остатку добавляли воды и дихлорметана, органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. После выпаривания растворителя продукт очищали экспресс-хроматографией с получением в виде желтого масла 12 мг (выход: 12%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 495,2 (M+H⁺, 100).

Пример 2

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

а)

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамид

В раствор 233 мг (1 ммоль) 2-амино-5-хлорбензофенона в 2 мл 1,2-дихлорэтана вводили 360 мг (1,2 ммоль) 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-2-метилпропионовой кислоты и при 80° С реакционную смесь встряхивали в течение 1 ч. Добавляли 194 мг (1,2 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и при той же температуре встряхивание продолжали в течение ночи. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали хроматографией в колонке на силикагеле с получением в виде желтого масла 298 мг (выход: 58%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 514,2 (M+H⁺, 100);

б)

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

В раствор 154 мг (0,3 ммоль)

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамида в 1 мл диметилформамида вводили 26 мг (0,6 ммоль) гидроксида натрия (55%-ная суспензия в минеральном масле). После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре добавляли 85 мг (0,6 ммоль) метилиодида и при 80° С реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Под пониженным давлением выпаривали растворитель и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде белых кристаллов 51 мг (выход: 32%) указанного в заглавии соединения; t_{пл}: 89-91° С.

МС m/e (%): 528,1 (M+H⁺, 100).

Пример 3

N-(2-бензоил-5-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида, используя 2-амино-4-хлорбензофенон вместо 2-амино-5-хлорбензофенона.

МС m/e (%): 528,1 (M+H⁺, 100).

Пример 4

N-(2-бензоил-3-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтоватого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения

N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида, используя 2-амино-6-хлорбензофенон вместо 2-амино-5-хлорбензофенона.

МС m/e (%): 528,1 (M+H⁺, 100).

Пример 5

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[2-(3-хлорбензоил)фенил]-N-метил-изобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида, используя 2-(3-хлорбензоил)анилин вместо 2-амино-5-хлорбензофенона.

МС m/e (%): 528,1 (M+H⁺, 100).

Пример 6

N-(2-бензоил-6-метоксифенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида, используя 2-амино-3-метоксибензофенон вместо 2-амино-5-хлорбензофенона.

МС m/e (%): 523,5 (M+H⁺, 100).

Пример 7

N-(2-бензоил-4-метоксифенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида, используя 2-амино-5-метоксибензофенон вместо 2-амино-5-хлорбензофенона.

МС m/e (%): 523,5 (M+H⁺, 100).

Пример 8

(RS)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[4-хлор-2-(2-хлорфенилсульфанил)фенил]-N-метилпропионамид

В раствор 142 мг (0,5 ммоль) 1-хлор-4-метиламино-3-(2-хлорфенилсульфанил) бензола в 2 мл 1,2-дихлорэтана вводили 172 мг (0,6 ммоль)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил) пропионовой кислоты и при 80° С реакционную смесь встряхивали в течение 1 ч. Добавляли 97 мг (0,6 ммоль) дициклогексил-карбодиимида и при той же температуре встряхивание продолжали в течение ночи. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали хроматографией в колонке на силикагеле с получением в виде светло-желтого масла 56 мг (выход: 20%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 551,9 (M+H⁺, 100), 553,9 (M+H⁺, 90).

Пример 9

(RS)-N-[2-бензоил-4-хлорфенил]-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилпропионамид

Указанное в заглавии соединение в виде желтого масла получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения (RS)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[4-хлор-2-(2-хлорфенил-сульфанил)фенил]-N-метилпропионамида, используя 2-метиламино-5-хлорбензофенон вместо 1-хлор-4-метиламино-3-(2-хлорфенилсульфанил)бензола.

МС m/e (%): 514,2 (M+H⁺, 100).

Пример 10

Гидрохлорид

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамид (1:1)

а)

2,2-диметил-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пропионамид

Раствор 5,58 г (29 ммоль) 1-(4-аминофенил)-4-метилпиперазина и 3,77 г (29 ммоль) N-этилдизопропиламина в 30 мл тетрагидрофурана охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли 3,518 г (29 ммоль) пивалоилхлорида. Суспензию перемешивали в течение 18 ч при комнатной

температуре. Добавляли 30 мл воды и 50 мл дихлорметана и отделяли органический слой. Водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (сульфат магния) и выпаривали с получением белого твердого вещества. В результате промывки смесью гексана с этилацетатом в соотношении 4/1 получали 6,69 г (выход: 83%) белого кристаллического соединения.

МС m/e (%): 276,3 (M+H⁺, 100); б)

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2-диметилпропионамид

Раствор 1,375 г (5 ммоль)

2,2-диметил-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пропионамида растворяли в 25 мл тетрагидрофурана и раствор охлаждали до -70° С. В аргоновой атмосфере при этой температуре медленно добавляли 7,8 мл (12,5 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вновь охлаждали до -70° С и медленно добавляли при -70° С раствор 1,234 г (7,2 ммоль) N-метокси-N-метилбензамида в 5 мл тетрагидрофурана. По прошествии 10 мин охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. С целью загустить реакцию добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (три раза по 50 мл). Органический слой сушили сульфатом магния и выпаривали, получая в виде коричневого масла продукт, который очищали экспресс-хроматографией, используя дихлорметан/метанол, с получением 315 мг (выход: 17%) продукта в виде светло-оранжевого твердого вещества.

МС m/e (%): 380,4 (M+H⁺, 100); в)

[2-амино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]фенилметанол

Раствор 0,3 г (0,8 ммоль)

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2-диметилпропионамида в 10 мл 3N. водной соляной кислоты перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали один раз этилацетатом, водный слой подщелачивали концентрированным раствором гидроксида натрия и четыре раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и выпаривали с получением 245 мг продукта (количественный выход) в виде светло-желтого масла.

МС m/e (%): 296,4 (M+H⁺, 100);

г) гидрохлорид

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамид

Раствор 200 мг (0,68 ммоль)

[2-амино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]фенилметанола и 219 мг (1,69 ммоль) N-этилдизопропиламина в 5 мл дихлорметана охлаждали на ледяной бане и по каплям вводили раствор 319 мг (1,0 ммоль) 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-2-метилпропионилхлорида в 2 мл дихлорметана. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 5 мл воды и разделяли слои. Водную фазу повторно экстрагировали

дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (сульфат магния) и выпаривали с получением 50 мг продукта в виде масла. Этот остаток растворяли в 2 мл этилацетата и добавляли 0,018 мл 4,75н. раствора соляной кислоты в этаноле. После добавления 1 мл диэтилового эфира суспензию перемешивали в течение 15 мин, твердый материал отфильтровывали и сушили с получением в виде белого твердого вещества 24 мг (выход: 6%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 578,1 (M+H⁺, 100).

Пример 11

Гидрохлорид

4-бензоил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид а (1:1)

а) гидрохлорид

2-хлор-5-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина

В 10 г (63,47 ммоль)

2-хлорпиридин-5-карбоновой кислоты вводили 60 г (507 ммоль) тионилхлорида и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли, добавляли 50 мл диэтилового эфира и выпаривали с целью удалить следы тионилхлорида. Остаток растворяли в 30 мл дихлорметана и при 0° С по каплям добавляли раствор 11,88 г (0,133 ммоль) 2-амино-2-метилпропанола в 30 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и добавляли 30 мл воды. Слои разделяли и водную фазу вновь экстрагировали дихлорметаном.

Объединенные органические слои сушили сульфатом магния и выпаривали с получением маслянистой жидкости. К этому остатку при 0° С добавляли 22,6 г (190 ммоль) тионилхлорида и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли этилацетата, смесь перемешивали в течение еще 30 мин и кристаллы промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 14 г (выход: 89%) белого твердого вещества.

МС m/e (%): 210 (M+H⁺, 10);

б)

1-[5-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин-2-ил]-4-метилпиперазин

Гидрохлорид

2-хлор-5-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил) пиридина превращали в его свободное основание растворением 8,0 г (32 ммоль) вещества в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстракцией основания дихлорметаном. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в толуоле. После добавления 11,35 г (113 ммоль) N-метилпиперазина смесь кипятили с обратным холодильником в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 50 мл воды и 150 мл этилацетата и водный слой экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенные органические слои два раза экстрагировали 1н. соляной кислотой, кислый водный слой подщелачивали 28%-ным раствором гидроксида натрия и два раза экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили (сульфат магния) и выпаривали. Остаток кристаллизовали из этилацетата/гексана с получением 6,0 г (выход: 67%) белого кристаллического соединения.

МС m/e (%): 274,1 (M+H⁺, 100);

в)

[5-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]фенилметанол

0,932 г (6,6 ммоль)

5 2,2,6,6-тетраметилпиперидина загружали в трехгорлую колбу. В аргонной атмосфере добавляли 10 мл гексана, раствор охлаждали до 0° С и медленно добавляли н-бутиллития (1,6 М раствор в гексане). После перемешивания желтой суспензии в течение 10 мин при 0° С добавляли 767 мг (6,6 ммоль) N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина. По каплям при -78° С смесь вводили в суспензию 1,65 г (6 ммоль) 1-[5-(4,4-диметил-4,5-дигидро-оксазол-2-ил)пиридин-2-ил]-4-метилпиперазина в 20 мл гексана. После перемешивания желтого раствора в течение 30 мин при этой температуре и в течение 45 мин при 0° С медленно добавляли при 0° С раствор 1,19 г (7,2 ммоль) N-метокси-N-метилбензамида в 2 мл гексана/2 мл тетрагидрофурана.

20 По прошествии 30 мин охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воды и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (сульфат магния) и выпаривали с получением в виде коричневого масла продукта, который очищали экспресс-хроматографией, используя дихлорметан/метанол, с получением 1,16 г (выход: 51%) продукта в виде желтого твердого вещества.

МС m/e (%): 379,5 (M+H⁺, 100);

г) 2-амино-2-метилпропиловый эфир 4-бензоил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотиновой кислоты

В раствор 1,13 мг (3 ммоль)

35 [5-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил]фенилметана в 30 мл тетрагидрофурана вводили 3 мл 2н. водной соляной кислоты и реакционную смесь выдерживали при 50° в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры с целью довести pH до 11 добавляли 1н. раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (сульфат магния) и выпаривали с получением в виде желтого масла 1,18 г (количественный выход) продукта.

МС m/e (%): 481,4 (M+H⁺, 100);

д) 4-бензоил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотиновая кислота

В раствор 1,15 г (2,9 ммоль)

50 2-амино-2-метилпропилового эфира 4-бензоил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотиновой кислоты в 20 мл тетрагидрофурана при 0° С по каплям вводили 367 мг (3,05 ммоль) пивалоилхлорида. После перемешивания светло-желтой суспензии при той же температуре в течение 1 ч добавляли 1 М водной соляной кислоты. Дихлорметаном экстрагировали избыток пивалоилхлорида, водный слой подщелачивали 28%-ным раствором гидроксида натрия и два раза экстрагировали дихлорметаном.

60 Органический слой сушили (сульфат магния) и выпаривали. Остаток растворяли в метаноле, при 0° С медленно добавляли 1 М водного раствора гидроксида натрия и смесь выдерживали при 65° С в течение ночи. Метанол выпаривали и pH водного слоя

доводили до 5. Растворитель выпаривали с получением загрязненного хлоридом натрия продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

е) гидрохлорид

4-бензоил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид а (1:1)

Смесь 1,5 ммоль

4-бензоил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотиной кислоты с последней стадии и 3 мл тионилхлорида нагревали до 110° С в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида выпаривали, полученный продукт в виде коричневого масла вновь растворяли в диэтиловом эфире и вновь выпаривали для удаления следов тионилхлорида. Остаток растворяли в 2 мл ацетона и добавляли 1,16 г (4,5 ммоль) (3,5-бис-трифторметилбензил) метиламина. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, добавляли дихлорметана и воды и 28%-ным раствором гидроксида натрия подщелачивали водный слой. Органический слой сушили (сульфат магния), выпаривали и очищали экспресс-хроматографией, получая в виде масла 202 мг продукта. Это соединение растворяли в 5 мл диэтилового эфира и добавляли 0,075 мл 4,75н. раствора соляной кислоты в этаноле. После перемешивания в течение 15 мин суспензию выпаривали досуха, остаток вновь суспендировали в 10 мл диэтилового эфира, смесь фильтровали и сушили с получением в виде белого твердого вещества 190 мг (выход: 21%) указанного в заглавии продукта с $t_{пл}$: 105° С (с разложением).

МС m/e (%): 565,2 (M+H⁺, 100).

Пример 12

Гидрохлорид

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорбензоил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамида (1:1)

Указанное в заглавии соединение в виде белых кристаллов получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения гидрохлорида

4-бензоил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид а (1:1) с использованием на стадии в) N-метокси-N-метил-2-хлорбензамида вместо N-метокси-N-метилбензамида. $t_{пл}$: 145° С (с разложением).

МС m/e (%): 599,1 (M+H⁺, 100).

Пример 13

3,5-бис-трифторметилбензиловый эфир 2-феноксibenзойной кислоты

В раствор 118 мг (0,55 ммоль) 2-феноксibenзойной кислоты и 122 мг (0,50 ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензилового спирта в 1,5 мл дихлорметана при 0° С вводили раствор 124 мг (0,60 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодимида и 7 мг (0,06 ммоль) 4-диметиламинопиридина в 1 мл дихлорметана. Ледяную баню удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Под вакуумом удаляли растворитель и остаток вновь растворяли в диэтиловом эфире, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в

виде белых кристаллов 70 мг (выход: 32%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 440 (M⁺, 51), 347 (39), 227 (36), 197 (100).

Пример 14

2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил) бензамид

В раствор 255 мг (1,2 ммоль) 2-бензилбензойной кислоты в 1,5 мл тетрагидрофурана при 0° С вводили 195 мг (1,2 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. После перемешивания в течение 2,5 ч при комнатной температуре добавляли раствор 243 мг (1,0 ммоль) 3,5-бис(трифторметил)бензиламина в 0,5 мл тетрагидрофурана и перемешивание продолжали в течение ночи. Под вакуумом удаляли растворитель и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде белых кристаллов 210 мг (выход: 49%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 438 (M+H⁺, 100).

Пример 15

2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метилбензамид

В раствор 100 мг (0,23 ммоль) 2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-бензамида в 1 мл N,N-диметилформамида при 0° С вводили 50 мг (0,25 ммоль) гексаметилдисилазида калия. Перемешивание при этой температуре продолжали в течение 1 ч и добавляли 0,016 мл (0,25 ммоль) метилиодида. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляли этилацетата. Смесь промывали рассолом, сушили (сульфат магния) и выпаривали. Под вакуумом удаляли растворитель и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде бесцветного масла 90 мг (выход: 87%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 452 (M+H⁺, 100).

Пример 16

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-2-(метилфениламино)бензамид а)

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-2-фениламинобензамид

Указанное в заглавии соединение в виде белых кристаллов получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с вышеописанным методом получения 2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил) бензамида.

МС m/e (%): 477 (M+K⁺, 24), 461 (M+Na⁺, 40), 439 (M+H⁺, 100);

б)

2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метилбензамид

Указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с вышеописанным методом получения 2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метилбензамида.

МС m/e (%): 505 (M+K⁺, 12), 489 (M+Na⁺, 19), 467 (M+H⁺, 100).

Пример 17

N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид а)

N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)изобутирамид

Раствор 233 мг (1,0 ммоль)

2-аминофенилфенилсульфона и 0,25 мл (1,5 ммоль) N-этилдизопрпиламина в 2 мл дихлорметана охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли раствор 350 мг (1,1 ммоль)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-2-метилпропионилхлорида в 1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выпаривали и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде бледно-желтого масла 490 мг (выход: 95%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 533 (M+NH₄⁺, 60), 516 (M+H⁺, 100);

б)

N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с вышеописанным методом получения N-(2-бензил-N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метилбензамида.

МС m/e (%): 552 (M+Na⁺, 40), 530 (M+H⁺, 100).

Пример 18

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-(2-феноксифенил)изобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием 2-феноксанилина вместо 2-аминофенилфенилсульфона.

МС m/e (%): 482 (M+H⁺, 100).

Пример 19

N-(2-бензилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием 2-бензиланилина вместо 2-аминофенилфенилсульфона.

МС m/e (%): 480 (M+H⁺, 100).

Пример 20

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-(2-о-толилоксифенил)изобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бледно-желтых кристаллов получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-1-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием 2-(о-толилокси)анилина вместо 2-аминофенилфенилсульфона.

МС m/e (%): 496 (M+H⁺, 100).

Пример 21

N-(2-бензоилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бледно-желтого масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием 2-аминобензофенона вместо 2-аминофенилфенил-сульфона.

МС m/e (%): 516 (M+Na⁺, 55), 494 (M+H⁺,

100).

Пример 22

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[2-(2,4-дихлорфеноксифенил)-N-метилизобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бесцветной пены получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием

2-(2,4-дихлорфеноксифенил)анилина вместо 2-аминофенилфенилсульфона.

МС m/e (%): 549 (M+H⁺, 4), 530 (21), 388 (100).

Пример 23

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-(2-фенилсульфанилфенил)изобутирамид

Указанное в заглавии соединение в виде бледно-желтого масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения N-(2-бензолсульфонилфенил)-2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метилизобутирамида с использованием

2-аминофенилфенилсульфида вместо 2-аминофенилфенилсульфона. Стадию б) не осуществляли.

МС m/e (%): 484 (M+H⁺, 100).

Пример 24

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамид а)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-(2-фениламинофенил)ацетамид

В раствор 545 мг (2,0 ммоль) 3,5-бис(трифторметил)фенилуксусной кислоты в 2 мл тетрагидрофурана при 0° С вводили 325 мг (2,0 ммоль)

1,1'-карбонилдимидазола. После перемешивания в течение 2,5 ч при комнатной температуре добавляли 305 мг (1,66 ммоль) 2-аминодифениламина и перемешивание продолжали при 60° С в течение 8 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в

виде белых кристаллов 480 мг (выход: 66%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 439 (M+H⁺, 35), 142 (100);

б)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)-фенил]пропионамид

В раствор 389 мг (0,89 ммоль)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-(2-фениламинофенил)ацетамид в 1 мл N,N-диметилформамида при 0° С вводили 560 мг (2,66 ммоль) гексаметилдисилазида калия. При этой температуре перемешивание продолжали в течение 1 ч и добавляли 510 мг (2,66 ммоль) метилиодида. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной

температуре добавляли этилацетата. Смесь промывали рассолом, сушили (сульфат магния) и выпаривали. Под вакуумом удаляли растворитель и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде белых кристаллов 110 мг (выход: 25%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 480 (M⁺, 76), 239 (100).

Пример 25

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2(метилфениламино)фенил]изобутирамид

В раствор 52 мг (0,11 ммоль)

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамида в 0,5 мл N,N-диметилформамида при 0° С вводили 32 мг (0,16 ммоль) гексаметилдисилазида калия. При этой температуре перемешивание продолжали в течение 1 ч и добавляли 30 мг (0,16 ммоль) метилиодида. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляли этилацетата. Смесь промывали рассолом, сушили (сульфат магния) и выпаривали. Под вакуумом удаляли растворитель и остаток очищали экспресс-хроматографией с получением в виде бесцветного масла 54 мг (количественный выход) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 494 (M⁺, 87), 195 (100).

Пример 26

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-[2-(метилфениламино)фенил]ацетамид
Указанное в заглавии соединение в виде белых кристаллов получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамида с использованием N-метил-N-фенилбензол-1,2-диамина вместо 2-аминодифениламина. Стадию б) не осуществляли.

МС m/e (%): 453 (M+H⁺, 100).

Пример 27

2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]ацетамид
Указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла получали с сопоставимым выходом в соответствии с описанным выше методом получения 2-(3,5-бис-трифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамида с использованием N,N'-диметил-N-фенилбензол-1,2-диамина вместо 2-аминодифениламина. Стадию б) не осуществляли.

МС m/e (%): 467 (M+H⁺, 100).

Пример 28

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамид
а) этиловый эфир 6-хлор-4-феноксиникотиновой кислоты
В раствор 196 мг (примерно 4 ммоль) дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле (примерно 50%-ная) в 15 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре в аргоновой атмосфере по каплям вводили раствор 385 мг (4,09 ммоль) фенола в 10 мл N,N-диметилформамида. По прошествии 15 мин этот раствор с помощью полой иглы при комнатной температуре медленно добавляли в раствор этилового эфира 4,6-дихлорникотиновой кислоты в 20 мл N,N-диметилформамида. По прошествии 2 ч реакцию гасили 20 мл воды. Смесь экстрагировали 3 50-миллитровыми порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали. После сушки под высоким вакуумом при 50° С и экспресс-хроматографии в колонке в виде белого твердого вещества получали 800 мг (выход: 70,4%) указанного в заглавии соединения. В качестве побочного продукта выделяли 130 мг (выход: 11,4%) этилового эфира 4-хлор-6-феноксиникотиновой кислоты.

МС m/e (%): 277 (M⁺, 81), 232 ([M-OEt]⁺, 100).

б) Этиловый эфир

5 6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотиновой кислоты Раствор 130 мг (0,468 ммоль) этилового эфира 6-хлор-4-феноксиникотиновой кислоты, 0,040 мл (0,47 ммоль) морфолина и 0,065 мл (0,47 ммоль) триэтиламина в 7 мл тетрагидрофурана кипятили с обратным холодильником в течение 40 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. В результате экспресс-хроматографии в колонке в виде белого твердого вещества получали 66 мг (выход: 43%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 329 (M+H⁺, 100).

в)

20 6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотиновая кислота
Смесь 66 мг (0,20 ммоль) этилового эфира 6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотиновой кислоты, 2 мл метанола и 2 мл 1н. водного раствора гидроксида натрия перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали трет-бутилметиловым эфиром. Водный-слой подкисляли до pH от 4 до 5 концентрированным раствором соляной кислоты и экстрагировали 3 порциями дихлорметана. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. В результате концентрирования в виде белого твердого вещества получали 46 мг (выход: 77%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 301 (M+H⁺, 100).

г)

40 N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамид
Смесь 46 мг (0,15 ммоль) 6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотиновой кислоты, 43 мг (0,17 ммоль) (3,5-бис-трифторметилбензил) метиламина, 32 мг (0,17 ммоль) гидрохлорида 1-(3-диаминопропил)-3-этилкарбодиимида и каталитически эффективного количества 4-(N,N-диметиламино) пиридина в 3 мл дихлорметана перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, насыщенным водным раствором хлорида аммония pH доводили до 6 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия и концентрировали. В результате экспресс-хроматографии в колонке в виде белого твердого вещества получали 68 мг (выход: 83%) указанного в заглавии соединения.

МС m/e (%): 540 (M+H⁺, 100).

Пример 29

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорфенокси)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-никотин амид

Указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества получали с сопоставимыми значениями выхода в

соответствии с описанным выше методом получения

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамида (пример 28) с использованием на стадии а) 2-хлорфенола вместо фенола.

МС m/e (%): 574 (M+H⁺, 100).

Пример 30

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-4-(2-хлорфенокси)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид

Указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамида (пример 28) с использованием на стадии а) 2-хлорфенола вместо фенола и на стадии б) 1-метилпиперазина вместо морфолина.

МС m/e (%): 587 (M+H⁺, 100).

Пример 31

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-о-толиллоксиникотинамид

Указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества получали с сопоставимыми значениями выхода в соответствии с описанным выше методом получения

N-(3,5-бис-трифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамида (пример 28) с использованием на стадии а) о-крезола вместо фенола.

МС m/e (%): 554 (M+H⁺, 100).

Пример А

По обычному методу изготавливают таблетки следующего состава, мг/таблетку:

Действующее вещество 5

Лактоза 45

Кукурузный крахмал 15

Микрокристаллическая целлюлоза 34

Стеарат магния 1

Масса таблетки 100

Пример Б

Готовят капсулы следующего состава, мг/таблетку:

Действующее вещество 10

Лактоза 155

Кукурузный крахмал 30

Тальк 5

Масса содержимого капсулы 200

Действующее вещество, лактозу и кукурузный крахмал смешивают вначале в смесителе, а затем в измельчительной установке. Смесь возвращают в смеситель, добавляют в нее тальк и тщательно смешивают. Механическим путем смесью наполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример В

Готовят суппозитории следующего состава, мг/суппозиторий:

Действующее вещество 15

Основа для изготовления суппозитория 1285

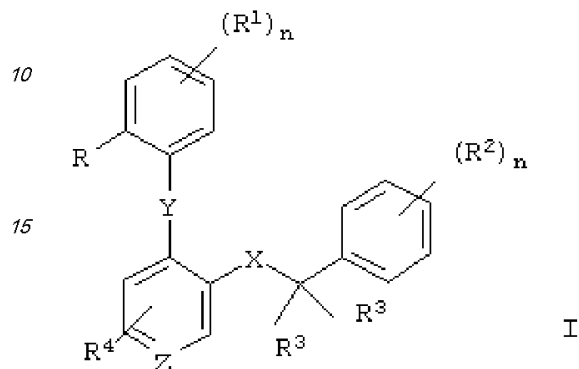
Всего 1300

Основу для изготовления суппозитория плавят в сосуде из стекла или нержавеющей стали, тщательно перемешивают и охлаждают до 45° С. После этого в нее добавляют тонкоизмельченное порошкообразное действующее вещество и перемешивают до его полного диспергирования. Смесь выливают в формы для суппозитория соответствующего

размера, оставляют остывать, а затем суппозитории извлекают из форм и упаковывают в индивидуальные упаковки из вощеной бумаги или металлической фольги.

Формула изобретения:

1. Производные бензола или пиридина общей формулы



в которой R обозначает водородный атом, C₁-C₇алкил и атом галогена;

R¹ обозначает атом водорода или галогена при условии, что в четвертом положении R¹ не обозначает атом брома или иода;

R² обозначает атом водорода или трифторметил;

R³ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или C₁-C₇алкил;

R⁴ обозначает атом водорода или галогена, C₁-C₇алкил, C₁-C₇алкокси или циклический третичный амин, выбранный из группы, включающей пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил, которые могут быть замещены C₁-C₇алкилом;

R⁵ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или C₁-C₇алкил;

X обозначает -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)-C(O)- или -C(O)O-;

Y обозначает -(CH₂)_n-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-или N(R⁵)-;

R⁵ обозначает (низш.)алкил;

Z обозначает =N-, -CH= или -C(C1)=;

n обозначает число от 0 до 4,

и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

2. Соединение по п.1, у которого Y обозначает -C(O)-, а R⁴ обозначает 4-метилпиперазинил.

3. Соединение по п.2, которое представляет собой

N-[2-бензоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-(3,5-бистрифторметилфенил)изобутирамид,

4-бензоил-N-(3,5-бистрифторметилбензил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид или

N-(3,5-бистрифторметилбензил)-4-(2-хлорбензоил)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид.

4. Соединение по п.1, у которого Y обозначает -O-, а R⁴ обозначает водород, 4-метилпиперазинил или морфолинил.

5. Соединение по п.4, которое представляет собой

2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-метил-N-(2-феноксифенил)изобутирамид,

2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-метил-N-(2-о-толилксифенил)изобутирамид,

2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-[2-(2,4-дихлорфенокси)фенил]-N-метилизобутирамид,
 N-(3,5-бистрифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-феноксиникотинамид,
 N-(3,5-бистрифторметилбензил)-4-(2-хлорфенокси)-N-метил-6-морфолин-4-илникотинамид,
 N-(3,5-бистрифторметилбензил)-4-(2-хлорфенокси)-N-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид или
 N-(3,5-бистрифторметилбензил)-N-метил-6-морфолин-4-ил-4-о-толил-оксиникотинамид.

6. Соединение по п.1, у которого Y обозначает -N(CH₃)-, а R⁴ обозначает атом водорода.

7. Соединение по п.6, которое представляет собой
 2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]пропионамид,
 2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]изобутирамид,
 2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-[2-(метилфениламино)фенил]ацетамид или
 2-(3,5-бистрифторметилфенил)-N-метил-N-[2-(метилфениламино)фенил]ацетамид.

8. Фармацевтическая композиция, проявляющая антагонистическую активность в отношении рецептора нейрокина-1 и включающая одно или несколько соединений по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемые наполнители.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60