



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76490** (13) **C2**
(51) МПК (2006)
C07D 207/00
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

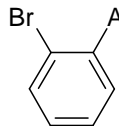
(54) N-(2-БРОМФЕНІЛ)-N'-[[(R)-1-(5-ТРИФТОРМЕТИЛ-2-ПІРИДИЛ)ПІРОЛІДИН-3-ІЛ]] СЕЧОВИНА, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ І/АБО ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З АКТИВНІСТЮ ВАНІЛОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА, ТА ЗАСТОСУВАННЯ СПОЛУКИ В МЕДИЦИНІ

1

(21) 2004031804
(22) 13.09.2002
(24) 15.08.2006
(86) PCT/GB02/04206, 13.09.2002
(31) 0122156.3
(32) 13.09.2001
(33) GB
(31) 0130503.6
(32) 20.12.2001
(33) GB
(31) 0130505.1
(32) 20.12.2001
(33) GB
(31) 0130547.3
(32) 20.12.2001
(33) GB
(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.
(72) Рамі Харшад Кантілал, GB, Томпсон Мервін, GB, Вімен Поль Адриан, GB
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.С., GB
(56) US 3424760 A, 28.01.1969
US 3424761 A, 28.01.1969
US 4001422 A, 04.01.1977
WO 9900128 A, 07.01.1999
WO 9900121 A, 07.01.1999
DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 136:279475 XP002225002 TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no.51, 17.12.998, pages 9505-9508
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 11, no. 5, September 1968, pages 1034-1037
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(11), 2087-2092
(57) 1. Сполука N-(2-бромфеніл)-N'-[[(R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл]]сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
2. Спосіб одержання сполуки N-(2-бромфеніл)-N'-[[(R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл]]сечовини або її фармацевтично прийнятної солі

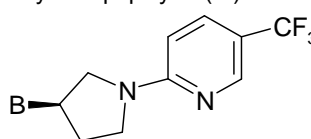
2

або сольвату відповідно до п. 1, причому в даному способі проводять взаємодію сполуки формули (II):



(II)

зі сполукою формули (III)



(III)

де А і В є придатними функціональними групами, здатними вступати в реакцію одна з одною з одержанням сечовинного компонента, і після цього, за необхідністю, здійснюють одну або декілька таких реакцій:

(i) видалення будь-якої захисної групи;
(ii) одержання солі або сольвату таким чином одержаної сполуки.

3. Сполука N-(2-бромфеніл)-N'-[[(R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл]]сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за п. 1 для використання як активного терапевтичного засобу.

4. Сполука N-(2-бромфеніл)-N'-[[(R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл]]сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за п. 1 для використання при лікуванні та/або профілактиці порушень, або при лікуванні болю, що супроводжує їх, таких, як: біль, хронічний біль, невралгічний біль, післяопераційний біль, біль при посттравматичному артриті, біль при остеоартриті, біль у попереку, вісцеральний біль, біль при раку, підвищена чутливість до болю, невралгія, зубний біль, головний біль, мігрень, невралгія, синдром каналу зап'ястя, діабетична невралгія, невралгія, пов'язана з ВІЛ, постгерпетична невралгія, фіброміалгія, неврит, ішіас, ушкодження нерва, ішемія, нервова дис-

C2
(13)

76490
(11)

UA
(19)

трофія, інсульт, постінсультний біль, розсіяний склероз, захворювання органів дихання, астма, кашель, хронічне обструктивне захворювання легенів, бронхостеноз, запальні порушення, запалення стравоходу, печія, метаплазія Барретта, утруднене ковтання, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, синдром подразненої товстої кишки, запальна хвороба кишечника, коліт, грануломатозна хвороба, гіперчутливість у тазовій області, біль у тазовій області, менструальний біль, ниркова коліка, нетримання сечі, цистит, опіки, сверблячка, псоріаз, шкірна сверблячка, блювання.

5. Сполука N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл)]сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за п. 1 для використання при лікуванні та/або профілактиці болю.

6. Спосіб лікування і/або профілактики порушень, у яких сприятливу дію викликати антагонізм до ванілоїдного рецептора (VR1), у ссавців, включаючи людину, при яких здійснюють введення ссавцеві, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

7. Спосіб за п. 6, де згаданими порушеннями є порушення або біль, що супроводжує їх, такі, як: біль, хронічний біль, невропатичний біль, післяопераційний біль, біль при постревматоїдному артриті, біль при остеоартриті, біль у попереку, вісцеральний біль, біль при раку, підвищена чутливість до болю, невралгія, зубний біль, головний біль, мігрень, невропатія, синдром каналу зап'ястя, діабетична невропатія, невропатія, пов'язана з ВІЛ, постгерпетична невралгія, фіброміалгія, неврит, ішіас, ушкодження нерва, ішемія, нервова дистрофія, інсульт, постінсультний біль, розсіяний склероз, захворювання органів дихання, астма, кашель, хронічне обструктивне захворювання легенів, бронхостеноз, запальні порушення, запалення стравоходу, печія, метаплазія Барретта, утруднене ковтання, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, функціональ-

на диспепсія, синдром подразненої товстої кишки, запальна хвороба кишечника, коліт, грануломатозна хвороба, гіперчутливість у тазовій області, біль у тазовій області, менструальний біль, ниркова коліка, нетримання сечі, цистит, опіки, сверблячка, псоріаз, шкірна сверблячка, блювання.

8. Застосування сполуки N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(5-трифторметил-2-піридил)піролідін-3-іл)]сечовини або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для одержання лікарського препарату для лікування або профілактики порушень, у яких сприятливу дію викликати антагонізм до ванілоїдного рецептора (VR1).

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що згаданими порушеннями є порушення або біль, що супроводжує їх, такі, як: біль, хронічний біль, невропатичний біль, післяопераційний біль, біль при постревматоїдному артриті, біль при остеоартриті, біль у попереку, вісцеральний біль, біль при раку, підвищена чутливість до болю, невралгія, зубний біль, головний біль, мігрень, невропатія, синдром каналу зап'ястя, діабетична невропатія, невропатія, пов'язана з ВІЛ, постгерпетична невралгія, фіброміалгія, неврит, ішіас, ушкодження нерва, ішемія, нервова дистрофія, інсульт, постінсультний біль, розсіяний склероз, захворювання органів дихання, астма, кашель, хронічне обструктивне захворювання легенів, бронхостеноз, запальні порушення, запалення стравоходу, печія, метаплазія Барретта, утруднене ковтання, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, синдром подразненої товстої кишки, запальна хвороба кишечника, коліт, грануломатозна хвороба, гіперчутливість у тазовій області, біль у тазовій області, менструальний біль, ниркова коліка, нетримання сечі, цистит, опіки, сверблячка, псоріаз, шкірна сверблячка, блювання.

10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач для неї.

Даний винахід стосується нових сполук, особливо похідних сечовини, що мають фармакологічну активність, способів їхнього одержання, композицій, що їх містять, і їхнього використання в медицині, особливо при лікуванні різноманітних порушень.

Ванілоїди являють собою клас природних і синтетичних сполук, що відрізняються наявністю ваніліл(4-гідрокси-3-метоксибензильної) групи або групи, функціонально еквівалентної. Різноманітні дослідження здійснювалися у відношенні ванілоїдного рецептора (VR-1), функцію якого модулюють такі сполуки, про що підготовлений змістовний огляд авторів Szallasi і Blumberg [The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, Vol. 51, No. 2].

На сучасному рівні техніки відомий різноманітний асортимент ванілоїдних сполук із різноманітними структурами, як, наприклад, ті, що описуються в Європейських патентних заявках EP 347000 і EP 0401903, патентній заявці Сполученого королівства GB 2226313 і Міжнародній патентній заявці, публікації під номером WO 92/09285. Особливо важливі прикладами ванілоїдних сполук або модуляторів ванілоїдного рецептора є капсаїцин або транс-8-метил-N-ваніліл-6-ноненамід, що виділяють із водного перцю, капсаєнін [Tetrahedron, 53, 1997, 4791] і ольваніл або -N-(4-гідрокси-3-метоксибензил)олеамід [J. Med. Chem., 36, 1993, 2595].

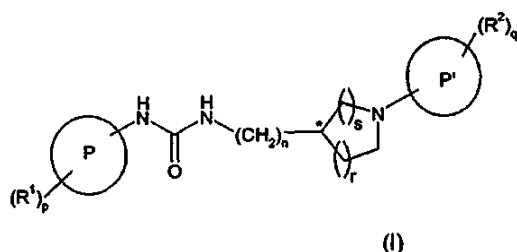
Патенти US 3,424,760 і US 3,424,761, обидва, описують серію 3-уреїдопіролідинів, що, як вважа-

ється, виявляють анальгетичну активність, активність у відношенні центральної нервової системи і психофармакологічну активність. Дані патенти конкретно описують сполуки 1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-фенілсечовину і 1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-(4-метоксифеніл) сечовину, відповідно.

Кожна з Міжнародних патентних заявок, WO 02/08221, WO 02/16317, WO 02/16318 і WO 02/16319 описує конкретні антагоністи ванілоїдного рецептора і їхнє використання при лікуванні захворювань, пов'язаних з активністю ванілоїдного рецептора.

Одночасно розглядувана міжнародна патентна заявка РСТ/EP02/04802 описує серію похідних сечовини і їхнє використання при лікуванні захворювань, пов'язаних з активністю ванілоїдного рецептора.

Відповідно до першого аспекту даного винаходу пропонується сполука формули (I),



або її фармацевтично прийнятна сіль або солват, де:

P і P' незалежно вибирають з арилу і гетероарили;

R¹ і R² незалежно вибирають з -H, галогену, алкілу, алкокси, циклоалкілу, аралкілу, аралкокси, циклоалкіларалкілу, циклоалкіларалкокси, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -CF₃, -NR⁴R⁵, -S(O)_mR⁶, -S(O)₂NR⁴R⁵, -OS(O)₂R⁶, -OS(O)₂CF₃, -O(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)CF₃, -C(O)алкілу, -C(O)циклоалкілу, -C(O)аралкілу, -C(O)Ar, -C(O)(CH₂)_xOR⁶, -C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)алкокси, -C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)алкокси, -(CH₂)_xOC(O)R⁶, -(CH₂)_xOR⁶, -(CH₂)_xR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -ZAr, -(CH₂)_xS(O)₂R⁶, -(OCH₂)_xS(O)₂R⁶, -N(R⁴)S(O)₂R⁶, -N(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶ або -(CH₂)_xC(O)алкілу;

R⁴ і R⁵ можуть бути однаковими або різними, і вони являють собою H або алкіл, або R⁴ і R⁵ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце C₃₋₆азациклоалкану, C₃₋₆(2-оксо)азациклоалкану або C₅₋₈поліметиленовий ланцюг, що необов'язково переривається гетероатомами, такими, як O або -NR⁷.

Z являє собою O, S або NR⁷;

R⁶ являє собою алкіл або арил;

R⁷ являє собою водень, алкіл або арил;

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p і q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

r дорівнює 1, 2 або 3;

s дорівнює 0, 1 або 2; i

x дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

за тієї умови, що згадана сполука формули (I)

не є сполукою, що вибирається з:

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-фенілсечовини;

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-(4-

метоксифеніл)сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[((R)-1-((3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-2-ілметил)]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[((S)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-2-ілметил)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((S)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-2-ілметил)]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[((S)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((S)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(1-нафтил)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((S)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(4-фтор-3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(3,4-

дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[((R)-1-(3-фтор-4-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[((R)-1-(3-

фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[((R)-1-(3,4-

дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3,4-

дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3,4-

дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[((R)-1-(3-фтор-4-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини; і

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[((R)-1-(3-фтор-4-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини.

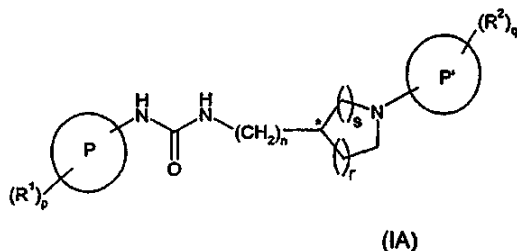
У придатному випадку P і P' незалежно виби-

рають з фенілу і гетероарили.

У переважному аспекті даного винаходу про-

понується підмножина сполук формули (I), що

описується формулою (IA),



або її фармацевтично прийнятна сіль або солват, де:

Р являє собою феніл, нафтил, хінолініл або ізохінолініл;

Р' являє собою феніл або піридил;

Р¹ і Р² незалежно вибирають з -Н, галогену, алкілу, алкокси, циклоалкілу, арилалкілу, арилалкокси, циклоалкілалкілу, циклоалкілалкокси, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -CF₃, -NR⁴R⁵, -S(O)_mR⁶, -S(O)₂NR⁴R⁵, -OS(O)₂R⁶, -OS(O)₂CF₃, -O(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)CF₃, C(O)алкілу, -C(O)циклоалкілу, -C(O)аралкілу, -C(O)Ar, -C(O)(CH₂)_xOR⁶, -C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)алкокси, -C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)алкокси, -(CH₂)_xOC(O)R⁶, -(CH₂)_xOR⁶, -(CH₂)_xR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -ZAr, -(CH₂)_xS(O)₂R⁶, -(OCH₂)_xS(O)₂R⁶, -N(R⁴)S(O)₂R⁶, -N(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -(CH₂)_xC(O)R⁶ або -(CH₂)_xC(O)алкілу;

Р⁴ і Р⁵ можуть бути однаковими або різними і являють собою Н або алкіл, або Р⁴ і Р⁵ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце С₃₋₆азациклоалкану, С₃₋₆(2-оксо)азациклоалкану або С₅₋₈поліметиленовий ланцюг, що необов'язково переривається гетероатомами, такими, як О або -NR⁷.

З являє собою О, S або NR⁷;

Р⁶ являє собою алкіл або арил;

Р⁷ являє собою водень, алкіл або арил;

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p і q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

r дорівнює 1, 2 або 3;

s дорівнює 0, 1 або 2;

x дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

за тієї умови, що згадана сполука формули

(IA) не є сполукою, вибраною з:

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-фенілсечовини;

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-(4-метоксифеніл)сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-((3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил)]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(1-нафтил)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(S)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(4-фтор-3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фтор-4-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фтор-4-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини; і

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фтор-4-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини.

У придатному випадку Р являє собою феніл, хінолініл або ізохінолініл. У більш придатному випадку Р являє собою феніл, 5-хінолініл, 7-хінолініл або 5-ізохінолініл. Краще, коли Р являє собою феніл або 5-ізохінолініл.

У придатному випадку Р' являє собою феніл. У придатному випадку Р' являє собою піридил.

У придатному випадку Р¹ являє собою галоген, -CF₃ або алкіл. Переважно Р¹ являє собою фтор, хлор, бром, -CF₃, метил або трет-бутил.

Якщо r дорівнює 2 або 3, групи Р¹ можуть бути однаковими або різними.

У придатному випадку r дорівнює 1 або 2. Переважно r дорівнює 1.

У придатному випадку m дорівнює 1.

У придатному випадку n дорівнює 0 або 1. Переважно n дорівнює 0.

У придатному випадку Р² являє собою галоген, алкіл, алкокси, -CN або -CF₃. Переважно Р² являє собою фтор, хлор, бром, метил, ОМе або -CF₃.

У придатному випадку q дорівнює 1 або 2. Переважно q дорівнює 1.

У придатному випадку x дорівнює 1, 2 або 3.

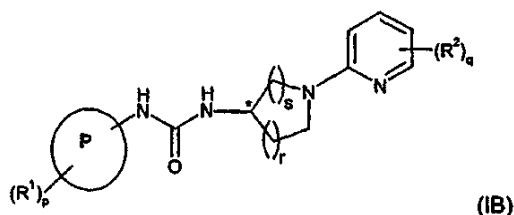
Якщо q дорівнює 2 або 3, групи R можуть бути однаковими або різними.

Якщо q дорівнює 2, особливо кращими прикладами Р² є 3,4-дифтор, 3-фтор-4-метил, 3-метил-

4-фтор, 3-хлор-5-трифторметил, 3-ціано-5-трифторметил і 3-ціано-6-трифторметил.

У придатному випадку r і s мають значення, такі, що вони визначають 4-7-членне кільце. Переважно r і s мають значення, такі, що вони визначають 5-або 6-членне кільце. Найкраще r і s мають значення, такі, що вони визначають 5-членне кільце.

Відповідно до ще одного переважного аспекту даного винаходу пропонується підмножина сполук формули (I), що описується формулою (IB),



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де:

P являє собою феніл, нафтил, хінолініл або ізохінолініл;

R^1 і R^2 незалежно вибирають з -H, галогену, алкілу, алкокси, циклоалкілу, аралкілу, аралкокси, циклоалкіларалкілу, циклоалкіларалкокси, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -CF₃, -NR⁴R⁵, -S(O)_mR⁶, -S(O)₂NR⁴R⁵, -OS(O)₂R⁶, -OS(O)₂CF₃, -O(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)CF₃, -C(O)алкілу, -C(O)циклоалкілу, -C(O)аралкілу, -C(O)Ar, C(O)(CH₂)_xOR⁶, -C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)алкокси, -C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)алкокси, -(CH₂)_xOC(O)R⁶, -(CH₂)_xOR⁶, -(CH₂)_xR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -ZAr, -(CH₂)_xS(O)₂R⁶, -(OCH₂)_xS(O)₂R⁶, -N(R⁴)S(O)₂R⁶, -N(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶ або -(CH₂)_xC(O)алкілу;

R^4 і R^5 можуть бути однаковими або різними і являють собою H або алкіл, або R^4 і R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце C₃₋₆азациклоалкану, C₃₋₆(2-оксо)азациклоалкану або C₅₋₈поліметиленовий ланцюг, що необов'язково переривається гетероатомами, такими, як O або -NR⁷.

Z являє собою O, S або NR⁷;

R^6 являє собою алкіл або арил;

R^7 являє собою водень, алкіл або арил;

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p і q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

r дорівнює 1, 2 або 3;

s дорівнює 0, 1 або 2;

x дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

У придатному випадку R^1 являє собою галоген, гідрокси, алкіл, алкокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -OCF₃, аміно або моно- або діалкіламіно. Переважно R^1 являє собою галоген, -CF₃ або алкіл. Найкраще R^1 являє собою бром, хлор, фтор, -CF₃, метил або трет-бутил;

У придатному випадку R^1 являє собою галоген, гідрокси, алкіл, алкокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -OCF₃, аміно або моно- або діалкіламіно. Переважно R^2 являє собою галоген, алкіл, алкокси, -CN або -CF₃. Переважно R^2 являє собою бром, хлор,

фтор, метил, -OMe або -CF₃;

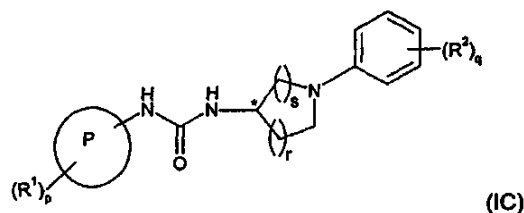
У придатному випадку p і q незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

У придатному випадку r і s незалежно дорівнюють 1 або 2.

У придатному випадку x дорівнює 1, 2 або 3.

Згідно з даним винаходом особливий інтерес становлять сполуки формули (IB), представлені як Приклади №№ 1-23, 28, 29, 34-39, 44-50 та 55-76 (подані в Таблиці 1 нижче) або їхні фармацевтично прийнятні солі й сольвати.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу пропонується підмножина сполук формули (I), що описується формулою (IC),



або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват, де: P являє собою феніл, нафтил, хінолініл або ізохінолініл;

R^1 і R^2 незалежно вибирають з галогену, гідрокси, алкілу, алкокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -OCF₃, аміно або моно- або діалкіламіно;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p і q незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4;

r дорівнює 1, 2 або 3;

s дорівнює 0, 1 або 2;

за тієї умови, що згадана сполука формули (I) не є вибраною з:

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-фенілсечовини;

1-(1-феніл-3-піролідиніл)-3-(4-метоксифеніл)сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-2-ілметил]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(S)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(4-фторфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(1-нафтил)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(R)-1-(3-метилфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(S)-1-(3-фторфеніл)піролідин-3-іл]сечовини;

N-(2-бромфеніл)-N'-[(R)-1-(4-фтор-3-

метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[(((R)-1-(3,4-
 дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2-бромфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-фтор-4-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-
 фторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(((R)-1-(3,4-
 дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3,4-
 дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(2,5-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3,4-
 дифторфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини;
 N-(3-хлор-2-метилфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-фтор-4-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини; і
 N-(2,3-дихлорфеніл)-N'-[(((R)-1-(3-фтор-4-
 метилфеніл)піролідин-3-іл)]сечовини.

В придатному випадку Р являє собою феніл, хінолініл або ізохінолініл.

У придатному випадку R¹ являє собою алкіл. Переважно R¹ являє собою метил.

У придатному випадку R являє собою галоген або алкіл. Переважно R являє собою фтор або метил.

У придатному випадку р і q незалежно дорівнюють 0, 1 або 2.

У придатному випадку г і s незалежно дорівнюють 1 або 2.

Сполуками формули (IC), що становлять особливий інтерес відповідно до даного винаходу, є приклади під номерами 24-27, 30-33, 40-43 і 51-54 (проілюстровані в наведеній нижче таблиці) або їхні фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Деякі з атомів вуглецю у формулі (I) являють собою хіральні атоми вуглецю, такі, як атом вуглецю, позначений знаком "*", і тому сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді просторових ізомерів. Винахід охоплює всі оптичні ізомери, такі, як стереоізомерні форми сполук формули (I), із включенням енантіомерів і їхніх сумішей, таких, як рацемати. Різноманітні стереоізомерні форми можуть бути відділені або ізольовані одна від одної при використанні звичайних засобів, або будь-який даний ізомер можна одержати при використанні звичайних стереоспецифічних або асиметричних синтезів.

Найкращі сполуки формули (I) мають атом вуглецю C* у конфігурації R.

Певні сполуки в даному винаході можуть існувати в різноманітних таутомерних формах, і слід розуміти, що винахід охоплює всі такі таутомерні форми.

Як уже вказувалося вище, сполуки формул (I), можуть утворювати солі, особливо фармацевтично прийнятні солі. Придатними фармацевтично прийнятними солями є ті, що звичайно використо-

вуються на сучасному рівні техніки і які включають ті сполуки, що описуються в J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, такі, як адитивні солі кислот.

Придатні фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі кислот.

Придатні фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот включають солі, одержані з використанням неорганічних кислот, таких, наприклад, як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, ортофосфорна кислота або сірчана кислота, або з використанням органічних кислот, таких, наприклад, як метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, молочна кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, саліцилова кислота, малеїнова кислота, гліцерофосфорна кислота або ацетилсаліцилова кислота.

Солі і/або сольвати сполук формули (I), які не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані як проміжні сполуки при одержанні фармацевтично прийнятних солей і/або сольватів сполук формули (I), або самих сполук формули (I), і як такі вони утворюють ще один аспект даного винаходу.

Сполуки формули (I), можна одержувати в кристалічній або некристалічній формі, і в разі кристалічної форми вони необов'язково можуть бути гідратовані або сольватовані. Даний винахід включає у свій об'єм стехіометричні гідрати, а також сполуки, що містять змінні кількості води.

Придатні сольвати включають фармацевтично прийнятні сольвати, такі, як гідрати.

Сольвати включають стехіометричні сольвати і нестехіометричні сольвати.

Відповідно до варіанта використання, прийнятий у даному документі термін "алкіл" при позначенні групи або частини групи відноситься до прямо-або розгалуженоланцюгового насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю, в придатному випадку від 1 до 6 атомів вуглецю. Такі алкільні групи, зокрема, включають метильну ("Me"), етильну ("Et"), н-пропільну ("Prⁿ"), ізопропільну ("Prⁱ"), н-бутильну ("Buⁿ"), втор-бутильну ("Bu^s"), трет-бутильну ("Bu^t"), пентильну і гексильну. Там, де це буде доречно, такі алкільні групи можуть бути заміщені однією або декількома групами, що вибираються з галогену (такого, як фтор, хлор, бром), -CN, -CF₃, -OH, -OCF₃, C₂₋₆алкетлу, C₃₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, арилу і ди-C₁₋₆алкіламіно.

Відповідно до варіанта використання, прийнятий у даному документі, термін "алкокси" при позначенні групи або частини групи відноситься до радикалу алкілового простого ефіру, де термін "алкіл" був визначений вище. Такі алкокси-групи, зокрема, включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси і трет-бутокси. Там, де це буде доречно, такі алкокси-групи можуть бути заміщені однією або декількома групами, що вибираються з галогену (такого, як фтор, хлор, бром), -CN, -CF₃, -OH, -OCF₃, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₃₋₆алкінілу, арилу і ди-C₁₋₆алкіламіно.

Відповідно до варіанта використання, прийнятий у даному документі термін "арил" при позна-

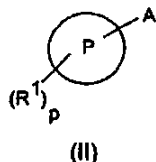
ченні групи або частини групи відноситься до карбоциклічного ароматичного радикала ("Ar"). У придатному випадку такі арильні групи є 5-6-членними моноциклічними групами або 8-10-членними конденсованими біциклічними групами, особливо, фенілом ("Ph"), біфенілом і нафтилом, особливо, нафтилом і фенілом.

Відповідно до варіанта використання, прийнятий в даному документі термін "гетероарил" при позначенні групи або частини групи відноситься до стабільного 5-7-членного моноциклічного або 7-10-членного біциклічного гетероциклічного ароматичного кільця, яке складається з атомів вуглецю із 1-4, у придатному випадку 1-2, гетероатомів, що незалежно вибираються з групи, що складається з N, O і S. Краще, щоб повна кількість атомів S і O в ароматичному гетероциклі не перевищувала 1. Приклади придатних гетероарильних груп включають, але не обмежуються наступними: акридиніл, азациніл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензимидазоліл, карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, декагідрохінолініл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, дигідробензофураніл, фураніл, фуразаніл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індолініл, індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, піримідиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піразиніл, піразоліл, піридооксазоліл, піридоімідазоліл, піридотіазоліл, піридил, піроліл, хіназолініл, хінолініл, хіноксалиніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл і ксантеніл.

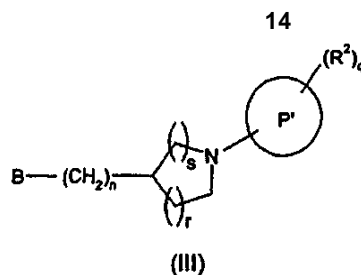
Термін "галоген" використовується в даному документі для опису, якщо не буде зазначено іншого, групи, що вибирається з фтору ("фтор"), хлору ("хлор"), броду ("бром") або йоду ("йод").

Термін "нафтил" використовується в даному документі для опису, якщо не буде зазначено іншого, як нафт-1-ильної, так і нафт-2-ильної груп.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де даний спосіб включає поєднання сполуки (II):



в якій R^1 , P і p мають значення, вказані для формули (I), зі сполукою формули (III):



в якій P' , R^2 , n, q, r і s мають значення, вказані для формули (I), а A і B містять придатні функціональні групи, здатні до вступу в реакцію одна з одною з одержанням сечовинного компоненту,

і після цього, за необхідністю, проведення однієї або декількох таких реакцій: (i) перетворення однієї сполуки формули (I) на іншу сполуку формули (I); (ii) видалення будь-якої захисної групи;

(iii) одержання солі або сольову в такій спосіб отриманої сполуки. Придатні приклади відповідних груп A і B включають:

(a) A являє собою $-N=C=O$, а B являє собою NH_2 ; або A являє собою NH_2 , а B являє собою $N=C=O$, або

(b) A являє собою NH_2 , і B являє собою NH_2 разом із придатною речовиною, що утворює сечовину.

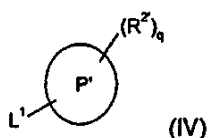
В способі (a) реакцію проводять в інертному розчиннику, такому, як дихлорметан або ацетонітрил.

У способі (b) речовиною, що утворює сечовину, може бути карбонілдіімідазол або фосген або трифосген, і реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, такому, як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або дихлорметан, при кімнатній або підвищеній температурі у присутності основи, такої, як триетиламін або піридин.

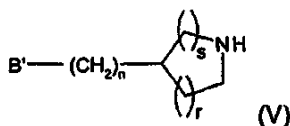
Альтернативним способом синтезу несиметричних сполук сечовини формули (I), є синтез із діарилкарбонату через відповідний карбамат. Таку методологію описують Freer et al. (Synthetic Communications, 26(2), 331-349, 1996). Спеціалісти у відповідній галузі мають розуміти, що таку методологію можна легко пристосувати для одержання сполуку формули (I).

Спеціалісти у відповідній галузі мають розуміти, що під час реалізації деяких зі згаданих вище методик може виявитися необхідним захист деяких реакційноздатних замісників. Можна використовувати стандартні методики захисту і зняття захисту, такі, як ті, що описуються в роботі Greene T.W. "Protective groups in organic synthesis", New York, Wiley (1981). Наприклад, первинні аміни можна захищати, одержуючи фталімідні, бензильні, бензилоксикарбонільні або трифенілметильні похідні. Групи карбонових кислот можна захищати, одержуючи складні ефіри. Групи альдегідів або кетонів можна захищати, одержуючи ацеталі, кеталі, тіоацеталі або тіокеталі. Зняття захисту з таких груп досягають при використанні звичайних методик, добре відомих на сучасному рівні техніки.

Сполуку формули (III) можна одержати в результаті проведення реакції сполуки формули (IV):



де P' має значення, вказане для формули (I), а R являє собою R , визначений вище, або його захищену форму, L^1 являє собою відхідну групу, а q має вищезгадане значення, зі сполукою формули (V):



де B^1 являє собою B , як визначено вище, або його захищену форму, а n , r і s мають вищезгадані значення.

У придатному випадку L^1 являє собою галоген, такий, як хлор.

У придатному випадку сполука формули (V) знаходиться в активованій формі, наприклад, в іонній формі. Такі активовані форми одержують при використанні звичайної методології реакції сполучення, такий, наприклад, як при проведенні реакції сполук (IV) і (V) при карбонаті лужного металу, такого, як карбонат калію, в апротонному розчиннику, такому, як диметилформамід, за використання умов реакції, що підходять для конкретної вибраної методології, наприклад, при підвищеній температурі, такий, як 100°C .

Сполуки формул (IV) і (V) комерційно доступні, або їх одержують за відомими методиками, такими, як ті, що описуються в роботах: Heterocycles, 1984, 22(1), 117 і J. Chem. Soc., Perkin 1, 1988, 4, 921 для сполук формули (IV), і J. Med. Chem., 1992, 35(10), 1764 для сполук формули (V), або за способами, аналогічними даним описаним способам.

Фармацевтично прийнятні солі можна звичайно одержувати в результаті проведення реакції з придатною кислотою або похідними кислоти.

Сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі мають активність антагоніста ванілоїдного рецептора (VR1), і, як вважають, мають потенціал для використання при лікуванні або профілактиці певних порушень, або при лікуванні болю, що супроводжує їх, таких, як: біль, хронічний біль, невропатичний біль, післяопераційний біль, біль при постревматоїдному артриті, біль при остеоартриті, біль у попереку, вісцеральний біль, біль при раку, підвищена чутливість до болю, невралгія, зубний біль, головний біль, мігрень, невропатія, синдром каналу зап'ястя, діабетична невропатія, невротатія, пов'язана з ВІЛ, постгерпетична невралгія, фіброміалгія, неврит, ішіас, ушкодження нерва, ішемія, нервова дистрофія, інсульт, постінсультний біль, розсіяний склероз, захворювання органів дихання, астма, кашель, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхостеноз, запальні порушення, запалення стравоходу, печія, метаплазія Барретта, утруднене ковтання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРБ), виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, функці-

ональна диспепсія, синдром подразненої товстої кишки, запальна хвороба кишечника, коліт, грануломатозна хвороба, гіперчутливість у тазовій області, біль у тазовій області, менструальний біль, ниркова колька, нетримання сечі, цистит, опіки, сверблячка, псоріаз, шкірна сверблячка, блювота (названі далі в даному документі "порушеннями за винаходом").

Згідно з винаходом також пропонується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для використання як активного терапевтичного засобу, зокрема, при лікуванні і/або профілактиці порушень за винаходом.

Зокрема, винахід пропонує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват для використання при лікуванні або профілактиці болю.

Винахід, окрім того, пропонує спосіб лікування або профілактики порушень, у яких сприятливу дію викликати антагонізм до ванілоїдного рецептора (VR1), зокрема, порушень за винаходом, у ссавців, включаючи людину, який включає введення ссавцеві, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Винахід пропонує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату при одержанні ліків для лікування або профілактики порушень, у яких сприятливу дію викликати антагоніст ванілоїдного рецептора (VR1), зокрема порушень за винаходом.

Для того, щоб скористатися сполуками винаходу в терапії, з них звичайно готують фармацевтичну композицію у відповідності зі стандартною практикою фармацевтики. Таким чином, даний винахід також пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач для неї.

Фармацевтичну композицію винаходу, що її можна одержати шляхом змішування, у придатному випадку при кімнатній температурі й атмосферному тиску, звичайно пристосовують для перорального, парентерального, ректального введення або внутрішньоміхурового введення в сечовий міхур, і як така вона може мати вигляд таблеток, капсул, рідких композицій для перорального введення, порошків, гранул, пастилок, ресуспендованих порошків, ін'єктованих або вливаних розчинів, суспензій або супозиторіїв. Зазвичай надають перевагу композиціям, що їх приймають перорально.

Таблетки і капсули для перорального введення можуть мати вигляд лікарської форми з уніфікованою дозою і можуть містити звичайно використовувані фармацевтичні наповнювачі, такі, як зв'язуючі компоненти, наповнювачі, змашувальні речовини для виробництва таблеток, дезинтегратори і прийнятні змочувальні реагенти. На таблетки може бути нанесене покриття у відповідності зі способами, добре відомими у звичайній фармацевтичній практиці.

Рідкі композиції для перорального введення можуть мати вигляд, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або вони можуть мати вигляд сухого продукту для ресуспендування у воді або в іншому

придатному середовищі для ліків перед використанням. Такі рідкі композиції можуть містити звичайно використовувані добавки, такі, як суспендуєчі речовини, емульгуючі речовини, неводні середовища для ліків (які можуть включати харчові олії), консерванти і, на бажання, звичайно використовувані ароматизуючі смакові речовини або барвники.

Для парентерального введення одержують текучі лікарські форми з уніфікованою дозою, використовуючи сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль і стерильне середовище для ліків. Сполуку залежно від використаних середовища для ліків і концентрації можна або суспендувати, або розчинити в середовищі для ліків. При приготуванні розчинів сполуку можна розчинити для одержання ін'єкційного розчину і простерилізувати, провівши фільтрування, перед заповненням у придатну склянку або ампулу і запаюванням. У вигідному випадку в середовищі для ліків розчиняють ад'юванти, такі, як речовини для місцевого знеболювання, консерванти і буферні добавки. Для збільшення стабільності композицію після заповнення нею ампули можна заморозити, а воду видалити у вакуумі. Суспензії для парентерального введення одержують по суті тим самим способом, за винятком того, що сполуку суспендують у середовищі для ліків, а не розчиняють, і стерилізації не можна домогтися за використання фільтрування. Сполуку можна стерилізувати, піддавши її впливу етиленоксиду до того, як суспензія виявиться в стерильному середовищі для ліків. У вигідному випадку для полегшення однорідного розподілу сполуки в композицію включають поверхнево-активну речовину або змочувальний агент.

Композиція може містити від 0,1% до 99% (мас), краще від 10 до 60% (мас.) активної речовини залежно від способу введення.

Доза сполуки, використовувана при лікуванні згаданих вище порушень, буде звичайним чином варіюватися залежно від серйозності порушень, ваги пацієнта й інших подібних чинників. При систематичному введенні для лікування болю придатними є рівні дозування в діапазоні від 0,01мг до 100мг на один кілограм маси тіла. Проте, в порядку загального керівництва, придатними можуть бути уніфіковані дози в діапазоні від 0,05 до 1000мг, більш придатними в діапазоні від 0,05 до 20, від 20 до 250, або від 0,1 до 500,0мг, наприклад, від 0,2 до 5 і від 0,1 до 250мг; і введення таких уніфікованих доз можна проводити більше, ніж один раз на день, наприклад, двічі або тричі на день, так, щоб сукупна денна доза знаходилася б у діапазоні приблизно від 0,5 до 1000мг; і така терапія може проводитися протягом декількох тижнів або місяців.

У сполук винаходу при їхньому введенні відповідно до винаходу не виявлено жодних неприємних токсикологічних ефектів.

Всі публікації, що включають, але не обмежені патентами і патентними заявками, процитовані в даному описі, введено в даний документ для довідки, так якби кожна окрема публікація була зокрема та індивідуально включена в повному обсязі в даний документ для довідки.

Наступні описи і приклади ілюструють одер-

жання сполук винаходу.

Абревіатури

BINAP - 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил.

ВЕРХ - вискоєфективна рідинна хроматографія.

MgSO₄ - сульфат магнію.

ТФО - трифторооцтова кислота.

DCM - дихлорметан.

Опис 1

Трет-бутиловий ефір [(R)-1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідін-3-іл]карбамінової кислоти (D1)

До розчину 2-хлор-5-трифторметилпіридину (7,3г, 0,04моль) і 3R-(+)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піролідину (7,5г, 0,04моль) в сухому диметилформаміді (100мл) додавали порошкоподібний карбонат калію (6,6г, 0,05моль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 7год. і охолоджували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і речовину осаду розподіляли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відокремлювали, висушували (MgSO₄) і фільтрували. Видалення розчинника при зниженому тиску призводило до одержання твердої фази. Хроматографія на силікагелі з елююванням за допомогою етилацетату і DCM (градієнтне елюювання, 20% максимум) дозволяла одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору.

Опис 2

(R)-1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3-іламін (D2)

Розчин D1 (11,5г, 0,04моль) у DCM (80мл) охолоджували (баня з льодом) і додавали трифторооцтову кислоту (надлишок, 50мл). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 3год. і розподіляли між етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу відокремлювали, висушували (MgSO₄) і фільтрували. Видалення розчинника при зниженому тиску дозволяло одержати неочищений продукт у вигляді жовтої олії. Перегонка крапля за краплею при зниженому тиску в початковій фракції дозволяла одержати титульну сполуку у вигляді олії, що кристалізувалася при відстоюванні.

Опис 3

1,3-диметил-5-нітроізохінолін (D3)

1,3-диметилізохінолін [(Chem. Lett.; 1983, стор.791), 2,39г, 15,20мМ] у концентрованій сірчаній кислоті (15мл) охолоджували до <4°C. По краплях додавали розчин нітрату калію (1,69г, 16,72мМ) у концентрованій сірчаній кислоті, підтримуючи температуру нижчою за 4°C. Після додавання повної кількості розчин перемішували при цій температурі ще протягом 2год., після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 1год. Реакційну суміш виливали в крижану воду і розчин підлюговували за допомогою гідроксиду натрію й екстрагували, використовуючи DCM. Екстракт промивали ропою, висушували і концентрували до одержання твердої фази жовтого кольору. Очищення за способом хроматографії на силікагелі призводило до одержання титульної сполуки у вигляді кристалічної твердої фази жовтого кольору.

Опис 4

5-аміно-1,3-Диметилізохінолін (D4)

Для розчину D3 (2,01г, 9,94мМ) і 10%-ого паладійованого вугілля (1г) у метанолі здійснювали гідрування при атмосферному тиску протягом 1год. Каталізатор відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати титильну сполуку у вигляді твердої фази брудно-білого кольору.

Опис 5

3-метил-5-нітроізохінолін (D5)

Розчин 3-метилізохіноліну (5,4г, 0,038моль) у концентрованій сірчаній кислоті (30мл) обережно додавали до розчину нітрату калію (4,25г, 1,1екв.) у концентрованій сірчаній кислоті (23мл) при підтримуванні температури нижчою за 4°C (баня з льодом). Перемішування продовжували протягом 2год., а після цього температуру збільшували до кімнатної. Реакційну суміш додатково перемішували ще протягом 3год., а після цього виливали в суспензію льоду у воді (500мл). Нейтралізація з використанням твердого карбонату калію дозволяла одержати тверду фазу жовтого кольору, що її фільтрували і промивали, використовуючи воду. Неочищений продукт розчиняли в етанолі (200мл), відфільтровували і концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати титильну сполуку у вигляді твердої фази жовтого кольору.

Опис 6

5-аміно-3-метилізохінолін (D6)

Титильну сполуку одержували з D5 при використанні методики, викладеної в описі 4.

Опис 7

N-(2,2-диметоксietил)-(1-феніл)етиламін (D7)

Розчин α -метилбензиламіну (8,37г, 0,07моль) і бромацетальдегіддиметилацеталу (11,67г, 0,07моль) в ацетонітрилі (150мл), що містить карбонат калію (12,39г, 0,09моль), нагрівали в колбі з оберненим холодильником протягом 2 днів і охолоджували. Тверду фазу відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску до одержання олії. Хроматографія на силікагелі з елюванням за допомогою етилацетату дозволяла одержати титильну сполуку у вигляді олії.

Опис 8

1-метилізохінолін (D8)

До охолодженої хлорсульфонової кислоти (16мл, -10°C) обережно додавали D7 (5г, 0,024моль) протягом 2год. Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури і продовжували перемішування протягом 3 днів. Після цього реакційну суміш виливали в суспензію льоду у воді (500мл), підлговували, використовуючи твердий карбонат калію, а потім екстрагували за допомогою DCM. Органічну фазу відокремлювали, висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували при зниженому тиску до одержання олії. Хроматографія на силікагелі з елюванням за допомогою етилацетату дозволяла одержати титильну сполуку у вигляді жовтої олії.

Опис 9

1-метил-5-нітроізохінолін (D9)

Розчин D8 (1г, 7ммоль) у сірчаній кислоті (2,5мл) охолоджували (<4°C) і протягом 10хв. давали концентровану азотну кислоту (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. і після цього нагрівали при 60°C протягом 2год. Після охолодження реакційну суміш виливали в суспен-

зію льоду у воді (100мл) і підлговували, використовуючи твердий карбонат калію, а потім екстрагували за допомогою DCM. Органічну фазу відокремлювали, висушували над $MgSO_4$, відфільтровували і концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати титильну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору.

Опис 10

5-аміно-1-метилізохінолін (D10)

Титильну сполуку одержували з (D9) при використанні методики, викладеної в описі 4.

Опис 11

Трет-бутиловий ефір ((R)-1-(3-метилфеніл)піролідін-3-іл)карбаїнової кислоти (D11)

Суспензію BINAP (1,25г, 2ммоль), ацетату паладію (0,3г, 1,3ммоль), карбонату цезію (6,6г, 0,02моль), 3-бромтолуолу (4,6г, 0,027моль) і (3R)-(+)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піролідину (2,5г, 0,013моль) у 1,4-діоксані (безводному, 50мл) нагрівали в колбі з оберненим холодильником в атмосфері аргону протягом 18год. Після охолодження розчинник видаляли при зниженому тиску і речовину осаду розподіляли між DCM і водою. Органічну фазу відокремлювали, висушували над $MgSO_4$, відфільтровували і концентрували при зниженому тиску до одержання олії. Хроматографія на силікагелі з елюванням за допомогою етилацетату й гексану (градієнтне елювання, максимум 4%) дозволяла одержати титильну сполуку у вигляді твердої фази брудно-білого кольору.

Опис 12

(R)-1-(3-метилфеніл)піролідін-3-іламін (D12)

Розчин D11 (2,07г, 7,5ммоль) у ТФО (1,2мл) і DCM (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і речовину осаду розподіляли між DCM і водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, висушували над $MgSO_4$, відфільтровували і концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати титильну сполуку у вигляді олії.

Опис 13

Трет-бутиловий ефір (R)-1-(3-фторфеніл)піролідін-3-іл)карбаїнової кислоти (D13)

Титильну сполуку одержували з (3R)-(+)-3-(трет-бутил-оксикарбоніл-аміно)піролідину й 1-бром-3-фторбензолу при використанні методики, викладеної в описі 11.

Опис 14

(R)-1-(3-фторфеніл)піролідін-3-іламін (D14)

Титильну сполуку одержували з D13 при використанні методики, викладеної в описі 12.

Опис 15

Трет-бутиловий ефір (R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідін-3-карбаїнової кислоти (D15)

Титильну сполуку одержували з (3R)-(+)-3-(трет-бутоксикарбоніл-аміно)піролідину й 4-бром-1,2-дифторбензолу при використанні методики, викладеної в описі 11.

Опис 16

(R)-1-(3,4-дифторфеніл)піролідін-3-іламін (D16)

Титульну сполуку одержували з D15 при використанні методики, викладеної в описі 12.

Опис 17

Трет-бутиловий ефір (R)-1-(3-фтор-4-метилфеніл)піролідін-3-карбамінової кислоти (D17)

Титульну сполуку одержували з (3R)-(+)-3-(трет-бутоксикарбоніл-аміно)піролідину й 4-бром-2-фтортолуолу при використанні методики, викладеної в описі 11.

Опис 18

(R)-1-(3-фтор-4-метилфеніл)піролідін-3-іламін (D18)

Титульну сполуку одержували з D17 при використанні методики, викладеної в описі 12.

Опис 19

(2,2-діетоксіетил)-(2-фторбензиліден)амін (D19)

До аміноацетальдегіддіетилацеталу (9,16г) додавали 2-фторбензальдегід (7,45г) і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 3год. Після охолодження суміш перекладали в ділильну лійку і розподіляли між діетиловим ефіром і водою. Промарок простого ефіру відокремлювали, висушували над сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували при зниженому тиску до одержання олії. Перегонка при зборі фракції, що кипить при 102-106°C, до рівня 0,6-0,8мм дозволяла одержати титульну сполуку у вигляді безбарвної олії.

Опис 20

8-фторізохінолін (D20)

Розчин пентоксиду фосфору (18г) у концентрованій сірчаній кислоті (5мл) нагрівали до 160°C і обережно обробляли розчином D19 (11,5г) у концентрованій сірчаній кислоті (75мл) протягом 5хв. Після нагрівання протягом 25хв. реакційну суміш охолоджували і виливали в суспензію льоду у воді (1л). За підлучуванням із використанням твердого гідроксиду натрію до pH 10 йшло екстрагування за допомогою етилацетату. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, відфільтровували й концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати неочищений продукт. Хроматографія на силікагелі з елююванням за допомогою етилацетату й гексану (градієнт, максимум 10%) дозволяла одержати продукт у вигляді кристалічної твердої фази біло-жовтого кольору.

Опис 21

8-фтор-5-нітроізохінолін (D21)

D20 (0,278г) у концентрованій сірчаній кислоті (2мл) охолоджували до 0°C. По частинах додавали нітрат калію (0,21г) при підтримуванні температури нижче 0°C. Після додавання повної кількості розчин перемішували при 0°C протягом ще 1,5год., а після цього перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. Реакційну суміш виливали в суспензію льоду у воді, підлучували, використовуючи гідроксид натрію, й екстрагували за допомогою етилацетату. Розчин у етилацетаті висушували над сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували при зниженому тиску до одержання неочищеного продукту. Очищення по методу хроматографії на силікагелі з елююванням за допомогою етилацетату дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді кристалічної твердої фази жовтого кольору.

Опис 22

5-аміно-8-фторізохінолін (D22)

D21 (0,283г) у етанолі (2мл) обробляли концентрованою хлористоводневою кислотою (2мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом і по частинах протягом 10хв. додавали розчин дигідрату хлориду олова (II) (1,45г) у етанолі (2мл). Після закінчення ще 20хв. реакційну суміш підлучували, використовуючи гідроксид натрію, й екстрагували за допомогою DCM. Розчин у DCM висушували над сульфатом магнію, відфільтровували й концентрували при зниженому тиску до одержання неочищеного продукту. Хроматографія на силікагелі з елююванням за допомогою етилацетату дозволяла одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази кремового кольору.

Опис 23

Трет-бутиловий ефір (1-бензилпіперидин-4-іл)карбамінової кислоти (D23)

До розчину 1-бензил-4-амінопіперидину (30г, 0,16моль) у DCM (200мл) по краплях додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (1,1екв., 37,9г) у DCM (100мл) протягом періоду часу, рівного 2год. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год., а після цього розчинник видаляли при зниженому тиску, що дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору.

Опис 24

Трет-бутиловий ефір піперидин-4-ілкарбамінової кислоти (D24)

Розчин D23 (10г, 3,4ммоль) у метанолі (150мл) піддавали гідруванню при 50фунт/дюйм² у гідроге-нізаторі Парра при використанні каталізатора у вигляді 10%-ого паладійованого вугілля (800мг) протягом 18год. Каталізатор відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску, що дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору.

Опис 25

Трет-бутиловий ефір 1-[[[(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміно]карбамінової кислоти (D25)

Титульну сполуку одержували з D24 і 2-хлор-5-трифторметилпіридину при використанні методики, викладеної в описі 1.

Опис 26

1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піперидин-4-іламін (D26)

Титульну сполуку одержували з D25 при використанні методики, викладеної в описі 2.

Опис 27

Трет-бутиловий ефір 3-(3'-ізохінолін-5-ілуреїдо)піперидин-1-карбонінової кислоти (D27)

До суспензії 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-піперидинкарбонінової кислоти (1г, 4,4ммоль) у толуолі (10мл) і триетиламіну (0,68мл) додавали дифенілфосфорилазид (1,1екв., 1,33г). Реакційну суміш нагрівали в колбі з оберненим холодильником протягом 1год. й охолоджували. Додавали 5-аміноізохінолін (629мг, 4,4ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 56год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а осад хроматографували на силікагелі з елююванням за допомогою гексану/етилацетату (градієнтне елюювання, максимум 50%), що до-

іл)аміно]карбамінової кислоти (D49)

Титульну сполуку одержували з D24 і 2,3-дихлор-5-трифторметилпіридину при використанні методики, викладеної в описі 1.

Опис 50

1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піперидин-4-іламін (D50)

Титульну сполуку одержували з D49 при використанні методики, викладеної в описі 2.

Наступні аміни одержували з використанням способів, подібних тим, що описуються вище.

(R)-1-(3-метилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламін (D51).

(R)-1-(4-метилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламін (D52).

(R)-1-(5-метилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламін (D53).

(R)-1-(6-метоксипіридин-2-іл)піролідин-3-іламін (D54).

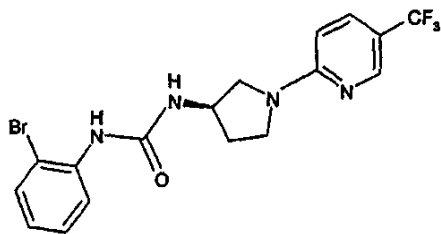
1-(3-ціано-5-трифторметилпіридин-2-іл)піперидин-4-іламін (D55).

(3R)-(+)-(трет-

бутилоксикарбоніламіно)піролідин, 5-аміноізохінолін, 1-аміноізохінолін, 5-амінохінолін і 7-амінохінолін комерційно доступні в компаніях TCI (Японія), Aldrich Chemical Company і Specs and BioSpecs B.V., відповідно. Ди-трет-бутилтрикарбонат одержували відповідно до методики, викладеної в літературі (Org. Synth., 1978, 57, стор.45). 2-метил-7-амінохінолін одержували відповідно до методики, викладеної в літературі (J. Med. Chem., 1977, 20 (11), стор.1528).

Приклад 1

N-(2-бромфеніл)-N'-[[(K)-1-(5-трифторметил-2-пиридил)піролідин-3-іл]] сечовина (E1)

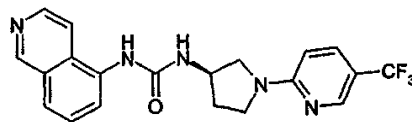


Розчин 2-бромфенілзоціанату (Aldrich Chemical Company) (27,4мл, 0,222моль) у сухому діетиловому ефірі (65мл) протягом 0,5год. по краплях додавали до ефективно перемішаного розчину D2 (51,4г, 0,222моль) у сухому діетиловому ефірі (0,8л) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 18год. білий осад відфільтровували і промивали за допомогою сухого діетилового ефіру (2×150мл). Тверду фазу роздрібнювали до одержання тонкоподрібненого порошку й після цього його повторно перемішували з діетиловим ефіром (470мл) протягом 4год. при кімнатній температурі. Нерозчинний продукт відфільтровували, промивали за допомогою діетилового ефіру (100мл) і висушували при 50°C/вакуум/24год., що дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (d₆-DMCO, 400МГц) δ 1,94-1,98 (1H, м), 2,19-2,28 (1H, м), 3,31-3,41 (1H, м), 3,56 (2H, уш.), 3,67-3,71 (1H, м), 4,34-4,36 (1H, м), 6,62 (1H, д, J

9,0Гц), 6,89 (1H, т, J 7,8Гц), 7,28 (1H, т, J 8,5Гц), 7,47 (1H, д, J 6,7Гц), 7,55 (1H, дд, J 8,0, 1,4Гц), 7,76-7,79 (2H, м), 8,12 (1H, дд, J 8,3, 1,4Гц), 8,41 (1H, с). МН⁺ 429,431.

Приклад 2

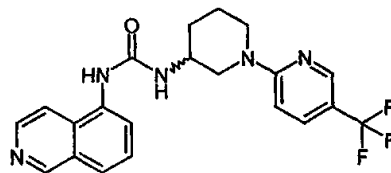
N-(ізохінол-5-іл)-N'-[[(R)-1-(5-трифторметил-2-пиридил)піролідин-3-іл]]сечовина (E2)



До розчину ди-трет-бутилтрикарбонату (0,681г, 2,595ммоль) у сухому DCM (1мл) однією порцією додавали розчин D2 (0,5г, 2,162ммоль) у сухому DCM (1мл). Після початкового виділення газу розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,3год. Додавали розчин 5-аміноізохіноліну (0,312г, 2,162ммоль) у сухому DCM (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад, що утворився в результаті, видаляли центрифугуванням і тверду фазу промивали за допомогою простого ефіру й висушували, що дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази білого кольору. ¹Я ЯМР (d₆-DMCO, 250МГц) δ 9,26 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,52 (1H, д), 8,41 (1H, с), 8,31 (1H, д), 7,88 (1H, д), 7,78 (1H, дд), 7,70 (1H, д), 7,60 (1H, т), 6,99 (1H, д), 6,64 (1H, д), 4,41 (1H, м), 3,73 (1H, дд), 3,59 (2H, м), 3,42 (1H, м), 2,28 (1H, м) та 2,02 (1H, м). МН⁺ 402.

Приклад 3

(±)-N-(ізохінол-5-іл)-N'-[[(1-(5-трифторметил-2-пиридил)піперидин-3-іл)]сечовина (E3)



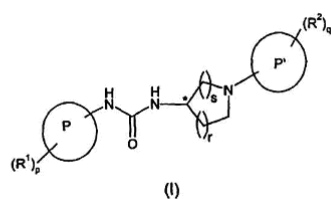
D28 (0,2г, 0,74ммоль), 2-хлор-5-трифторметилпіридин (Зекв., 0,4г) у диметилформаміді (10мл) і тонкоподрібнений порошок карбонату калію (Зекв., 0,31г) нагрівали при 90°C протягом 18год. і охолоджували. Розчинник видаляли при зниженому тиску й осад розподіляли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відокремлювали, висушували (MgSO₄) й фільтрували. Видалення розчинника при зниженому тиску дозволяло одержати неочищений продукт. Його хроматографували на силікагелі з елюванням за допомогою етилацетату, що дозволяло одержати титульну сполуку у вигляді твердої фази брудно-білого кольору, що її перетворювали на сіль хлористоводневої кислоти. МН⁺ (вільна основа) 416.

Два енантіомери (Е3А й Е3В) розділяли за методом ВЕРХ при використанні колонки Chiralpak AD (250×19мм внутрішній діаметр) і з елюванням за допомогою н-гексан:етанол (80:20 (об./об.)) при швидкості течії 1мл/хв. з УФ-детектуванням в області 215нм.

Приклади, подані в таблиці, одержували від-

повідно до методик, описаних у даному документі і подібних таким, що наведені в Е1-Е3.

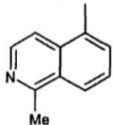
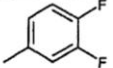
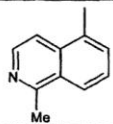
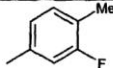
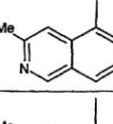
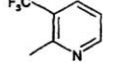
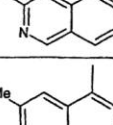
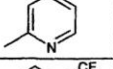
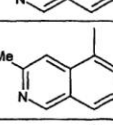

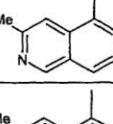
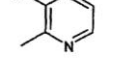
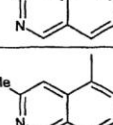
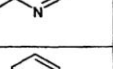
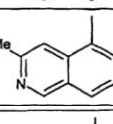
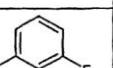
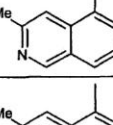
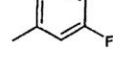
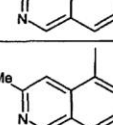
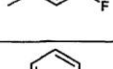
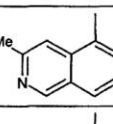
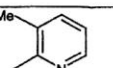
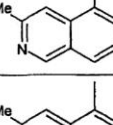
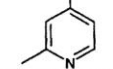
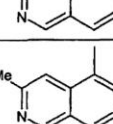
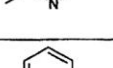




Таблиця



Пр		Стеро- хімія	■	г		МН+
4		R	1	1		429, 431
5		R	1	1		429, 431
6		R	1	1		429, 431
7		R	1	1		398, 398
8		R	1	1		398, 398
9		R	1	1		440, 442
10		R	1	1		477
11		R	1	1		385, 387
12		R	1	1		407
13		R	1	1		373, 375
14		R	1	1		353
15		R	1	1		369
16		R	1	1		384, 386

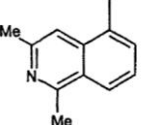
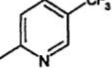
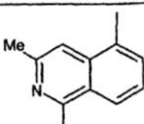
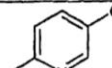
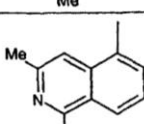

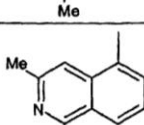

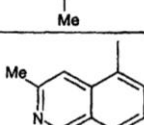
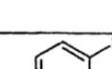
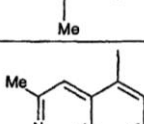
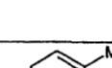
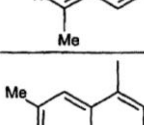
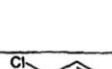
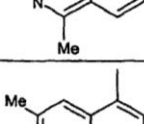
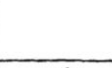
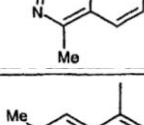

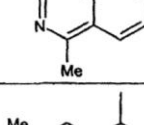
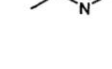
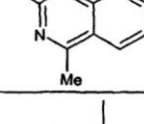
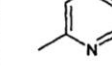
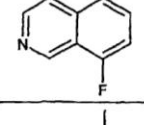
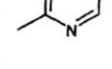
17		R	1	1		452, 454
18		R	1	1		452, 454
19		R	1	1		420, 422
20		R	1	1		402
21		R	1	1		402
22		R	1	1		402
23		R	1	1		368, 370
24		R	1	1		347
25		R	1	1		351
26		R	1	1		365
27		R	1	1		369
28		R	1	1		416
29		R	1	1		380, 382
30		R	1	1		361
31		R	1	1		365

29

32		R	1	1		383
33		R	1	1		379
34		R	1	1		416
35		R	1	1		416
36		R	1	1		416
37		R	1	1		416
38		R	1	1		381, 383
39		R	1	1		380, 382
40		R	1	1		361
41		R	1	1		365
42		R	1	1		382
43		R	1	1		379
44		R	1	1		362
45		R	1	1		362
46		R	1	1		362
47		R	1	1		362
48		R	1	1		378

76490

30

49		R	1	1		430
50		R	1	1		396, 398
51		R	1	1		375
52		R	1	1		379
53		R	1	1		397
54		R	1	1		393
55		R	1	1		395, 397
56		R	1	1		430
57		R	1	1		430
58		R	1	1		430
59		R	1	1		420
60			1	2		416

61			1	2		416
62		-	2	1		416
63		-	2	1		416
64		-	2	1		416
65		-	2	1		416
66		-	2	1		416
67		-	2	1		416
68		-	2	1		416
69		-	2	1		430
70		-	2	1		463, 465
71		-	2	1		430
72		-	2	1		455
74		-	2	1		430

75		-	2	1		430
76		S	1	1		429, 431
77		R	1	1		417

Дані Фармакології (а) Аналіз in vitro

Як уже згадувалося вище, сполуки винаходу являють собою антагоністи ванілоїдного рецептора (VR1), і, таким чином, вони мають корисні фармацевтичні властивості. Активність антагоніста ванілоїдного рецептора (VR1) можна підтвердити і продемонструвати для будь-якої конкретної сполуки при використанні звичайних способів, наприклад, тих, що описуються в текстах стандартних посилань, таких, як D. Le Bars, M. Gozarin and S.W. Cadden, *Pharmacological Reviews*, 2001, 53(4), 597-652] або інших таких текстах, згаданих у даному документі.

Вибірковий контроль, використаний для сполук даного винаходу, базувався на аналізі кальцію на основі системи FLIPR ("Майбутня ліцензія реєстру інтелектуальної власності"), подібному тому, що описується в роботі в Smart et al. (*British Journal of Pharmacology*, 2000, 129, 227-230). Робили посів трансфектованих клітин астроцитами 1321N1, що стабільно виявляють наявність VR1 людини, у планшети системи FLIPR при 25000 клітин/лунка (96-лунковий планшет) і їх вирощували протягом ночі.

Після цього клітини при кімнатній температурі в темряві завантажували в середовище, що містить 4мкМ Fluo-3 AM (від компанії Molecular Probes), на 2 години. Потім планшети промивали 4 рази розчином Тіроде, що містить 1,5мМ кальцію, без пробенециду. Клітини попередньо інкубували зі сполуками або буферним контрольним розчином при кімнатній температурі протягом 30хв. Після цього до клітин додавали капсаїцин (від компанії Sigma). Сполуки, що мають активність антагоніста до VR1 людини, ідентифікували, детектуючи розходження у флуоресценції при вимірюванні після додавання капсаїцину порівняно до буферних контрольних розчинів, що не містять сполуки. Таким чином, наприклад, у буферному контрольному розчині додавання капсаїцину в результаті приводило до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що в результаті викликало флуоресценцію. Сполука, що має активність антагоніста, блокує зв'язування капсаїцину з рецептором, подача сигналу не відбувається, і тому не виникає збільшення рівнів вмісту внутрішньоклітинного кальцію, й, отже, має місце менший рівень флуоресценції. З величин IC₅₀ за допомогою рівняння Чена-Пруссоффа одержували значення pK_b.

Всі сполуки, протестовані з використанням наведеної вище методології, мали $pK_b > 6$, кращі сполуки при цьому мали $pK_b > 7,0$.

(b) Викликана повним ад'ювантом Фрейнда (FCA) гіпералгезія у морської свинки

100мкл розчину FCA із концентрацією 1мг/мл інтраплантарно ін'єктували в ліву лапу 4 груп 8 самців морських свинок лінії Dunkin Hartley (партія: 6282434, середня маса 340г). Після 24год. перорально вводили сполуку при дозі 0 (середовище для ліків), 3, 10, 30мг/кг, де середовищем для ліків була 1%-на метилцелюлоза, а об'єм дози складав 2мл/кг, і дозу вводили прямо в шлунок. Метилцелюлозу додавали до сполуки поступово, використовуючи товчачик і ступку і проводячи спільне под-

рібнювання.

Показання щодо поводження при механічній гіпералгезії одержували до введення FCA (дані в інтактному випадку), після введення FCA, але перед уведенням лікарського препарату (дані перед уведенням дози) - і через 1 годину після введення лікарського препарату. Використаним показанням був тиск лапи (Randall-Sellito), а кінцевою точкою було відсмикування лапи. Устаткування для визначення тиску лапи також мало один срібний диск, розташований на стрілці для збільшення розмітки вдвічі.

Сполуки, що мають $pK_b > 7,0$ in vitro відповідно до моделі (a), наведеної вище, були протестовані в даній моделі й показали себе активними.