

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035188**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.12

(21) Номер заявки
201891710

(22) Дата подачи заявки
2017.01.30

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ(31) **1601703.0**(32) **2016.01.29**(33) **GB**(43) **2019.01.31**(86) **PCT/EP2017/051960**(87) **WO 2017/129829 2017.08.03**

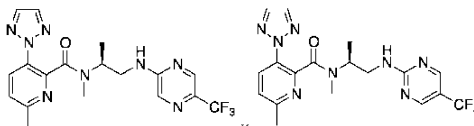
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИ4ЭКС ДИСКАВЕРИ ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Мартин Барри (GB)

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

(56) **WO-A1-2016034882**
WO-A1-03051872
WO-A1-2014159591
WO-A1-2006110626

(57) Изобретение относится к соединениям



которые являются антагонистами рецептора орексина-1. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью рецептора орексина-1.

B1**035188****035188****B1**

Введение

Настоящее изобретение относится к терапевтическим соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы рецептора орексина-1. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью рецептора орексина-1.

Предпосылки изобретения

Нейропептиды орексин-А (ОхА) и орексин-В (ОхВ) (также известные как гипокретин-1 и гипокретин-2) происходят из одного и того же препропептида, который экспрессируется исключительно в гипоталамусе (1). В результате расщепления препропептида (препроорексина) образуется ОхА - полипептид из 33 аминокислот, который экстенсивно пост-трансляционно модифицируется (амидирование С-конца, циклизация N-конца с остатком пироглутамила). ОхА имеет последовательность на 46% идентичную последовательности ОхВ, который представляет собой амидированный с С-конца линейный полипептид из 28 аминокислот, который, вероятно, образует спиральную вторичную структуру (3).

Полностью функциональные зрелые пептиды-нейротрансмиттеры действуют как агонисты сопряженных с G-белком рецепторов орексина-1 (OX₁) и орексина-2 (OX₂), имеющих 7 транс-мембранных доменов (также известных как HCRTR1 и HCRTR2), которые, подобно нейропептидам орексинам, имеют высокую гомологию последовательностей среди видов (2, 6). OX₁ связывает как ОхА, так и ОхВ, хоть и с разной аффинностью (ОхА характеризуется в > 10 раз высшей аффинностью, чем ОхВ). Напротив, OX₂, который имеет последовательность на 64% идентичную последовательности OX₁, связывает оба полипептида с почти аналогичной аффинностью (2). Основным опосредуемым G-белком механизмом, посредством которого действуют оба рецептора, является активация с помощью G_{q/11} фосфолипазы C, катализирующей выделение инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃), который, в свою очередь, воздействует на рецепторы IP₃ с высвобождением кальция из внутриклеточных пулов. Сообщалось также о том, что OX₂ модулирует уровни cAMP посредством активации G_s и G_i, а OX₁, по-видимому, способен к передаче сигнала посредством G_{i/o}, что также приводит к модуляции уровней cAMP (5, 8). Высокая степень сходства последовательностей пептидов и рецепторов среди видов обуславливает подобные фармакологические свойства *in vitro* (7).

Гипоталамус, в котором преимущественно экспрессируется орексин, регулирует широкий спектр физиологических и поведенческих активностей. Экспрессия орексина в этой структуре головного мозга была картирована иммуногистохимическим способом только в очень ограниченном количестве нейронов, которые расположены, главным образом, в перифорникальной (50%), боковой и дорсомедиальной областях (4). Проекционные поля этих нейронов были идентифицированы во многих участках головного мозга, в том числе коре головного мозга, таламусе, гипоталамусе, стволе головного мозга и спинном мозге, но не в мозжечке (9). Такое широкое распространение в головном мозге дает основание предположить, что лиганд/рецепторная система орексина, прямо или опосредованно, вовлечена в регуляцию нескольких функций головного мозга. Следует отметить, что эксперименты по нокаутированию мышей дают основание предположить, что система орексина является ключевым регулятором поведенческого возбуждения, сна и бодрствования. Действительно, наблюдаемый фенотип у нокаутированных по орексину мышей был очень похож на фенотип нарколепсии у людей (10, 11). Нарколепсия у людей представляет собой хроническое и инвалидизирующее расстройство, характеризующееся чрезмерной сонливостью в течение дня, фрагментированным сном и катаплексией. Благодаря исследованиям на собаках была связана причина расстройства с нарушением функции гена OX₂ или прекращением экспрессии пептида орексина (12). Дополнительные подтверждающие доказательства того, что именно нарушение функции OX₂ и/или отсутствие зрелого лиганда ОхВ ассоциированы с нарколепсией, получили из исследований на нокаутированных мышках (17). Последующие клинические исследования, в которых сравнивали уровни ОхА в цереброспинальной жидкости пациентов, страдающих нарколепсией, с уровнями у здоровых индивидуумов, подтвердили, что нарушение системы орексина демонстрирует причинно-следственную связь с проявлением нарколепсии у людей (13). Дополнительные исследования касательно человеческой нарколепсии с необычно ранним началом привели к идентификации мутации в гене орексина, что дополнительно подкрепило связь между нарколепсией и системой орексина у людей (14). Со всем недавно появились клинические данные, демонстрирующие фармакологическую значимость орексинов при расстройствах ЦНС. Следует особо отметить, что клинические испытания малых молекул, представляющих собой двойные антагонисты OX₁ и OX₂ (DORA), как, например, BELSOMRA® (суворексант), явно продемонстрировали потенциальную применимость таких средств в лечении расстройств сна (15, 16, 18). Эти данные вместе с доказательствами доклинических исследований, изложенными выше, обеспечивают явное вовлечение OX₂ в регуляцию сна.

Неодинаковая экспрессия OX₁ и OX₂ в головном мозге наряду с разнообразием нейробиологических эффектов, связанных с орексинами, дают веские основания предполагать, что лекарственные средства, модулирующие OX₁ или OX₂, будут вызывать разные биологические эффекты. В связи с этим недавние сообщения, связывающие систему OX₁/ОхА, главным образом, с расстройствами приема пищи и поведения, имеют важное значение.

Учитывая то, что уровни mRNA препроорексина в основном обнаружены в боковой и задней областях гипоталамуса, областях головного мозга, обычно вовлеченных в регуляцию потребления пищи и энергетического баланса/веса тела, связь между системой орексина и пищевым поведением не является непредсказуемой (19). Роль системы OX_1/OxA в таких функциях была подкреплена сериями доклинических исследований. Таким образом, было показано, что интрацеребровентрикулярное (i.c.v.) введение OxA (20) вызывает желание потребления пищи, а специфических антител к орексину дозозависимо подавляет желание потребления пищи (21). В частности, последнее исследование указывает на то, что антагонисты рецепторов орексина должны оказывать благоприятный эффект на стимулированное орексином желание потребления пищи. Это предположение подтвердили путем независимых исследований *in vivo*, в которых OX_1 явно идентифицировали в качестве рецептора системы орексина, доминирующего в регуляции потребления пищи и энергетического баланса. Таким образом, в экспериментах, проведенных с селективными антагонистами рецепторов OX_1 и OX_2 , было показано, что селективные в отношении OX_1 соединения изменяют желание потребления пищи и энергетический баланс в случаях одновременного подвержения стрессу (22, 23).

Преобладающий эффект OX_1 в отношении регуляции пищевого поведения и энергетического баланса дополнительно подтвержден наблюдениями, которые демонстрируют, что экспрессия OX_1 селективно активируется в ответ на голодание, в то время как экспрессия OX_2 остается без изменений (24). Наконец, исследования с применением специфических антител к OX_1 дают веские основания предполагать, что селективный антагонист OX_1 должен подавлять желание потребления пищи и, таким образом, иметь потенциальную терапевтическую применимость для лечения расстройств, связанных с потреблением пищи, таких как переедание или ожирение.

Повышенные уровни OX_1 также были ассоциированы с психическими состояниями, в том числе шизофренией, тревожностью и расстройствами настроения, паническими атаками, разновидностями поведения, связанными с поиском вознаграждения, и зависимостью (25, 26, 27). Исследования с применением селективных антагонистов OX_1 (SB334867, SB408124) явно продемонстрировали благоприятный эффект в клинически значимой животной модели паники, указывая, таким образом, на то, что антагонисты OX_1 должны обеспечить новый терапевтический подход к лечению панических расстройств (27).

Косвенные доказательства вовлеченности орексиновой системы в поведение, связанное с поиском вознаграждения, получены из исследований, которые показали, что орексинергические нейроны проецируются на участки головного мозга, ассоциированные с "системой вознаграждения", такие как прилежащее ядро и вентральная область покрышки (28). Непосредственные экспериментальные доказательства получены из исследований с использованием интрацеребровентрикулярной (icv) инфузии орексина, которая приводила к дозозависимому возобновлению влечения к кокаину. В научной работе Boutrel et al. также связаны каскады реакций в ответ на стресс с эффектом орексина в отношении зависимости и вознаграждения (29). Следует отметить, что стресс считается основным побуждающим фактором срыва у лиц, воздерживающихся от употребления наркотиков (31). Связь между стрессом, зависимостью и орексином была дополнительно подкреплена фармакологическими исследованиями на модели электрошокового раздражения лап животных. В них была продемонстрирована активация орексиновых нейронов в конкретных областях заднего и дорсомедиального ядра гипоталамуса, которые, в частности, ассоциированы со стрессом, но не в боковой области гипоталамуса, который имеет сильную связь с "системой вознаграждения" (32). Кроме того, эффект орексина в качестве медиатора индуцированного стрессом возобновления поведения, проявляющегося склонностью к употреблению наркотиков, был также показан в отношении влечения к алкоголю (30). Важно отметить, что эффекты индуцированного стрессом возобновления влечения к алкоголю и кокаину в животных моделях могут быть ослаблены с помощью селективного антагониста OX_1 SB334867, что подтверждает терапевтическое применение селективных антагонистов OX_1 при этих состояниях (29, 30).

Наконец, путь орексин/ OX_1 был связан с самовведением никотина (33, 34) и возобновлением влечения к никотину (35, 36). Такие данные дают основание предположить, что антагонисты OX_1 могут найти применение в качестве средств для лечения никотиновой зависимости.

В целом, систему орексина, и в частности путь OX_1 , можно считать мишенью для лечения разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости и связанных расстройств.

В WO 2003/051872 раскрыты определенные гетероциклически-замещенные этилендиаминовые производные, которые действуют как антагонисты рецепторов орексина-1 (OX_1) и орексина-2 (OX_2).

Однако существует необходимость в соединениях, которые являются сильными ингибиторами активности орексина-1 (OX_1) и которые проявляют селективность в отношении ингибирования рецепторов орексина-1 (OX_1) по сравнению с рецепторами орексина-2 (OX_2). Данный профиль обеспечит эффективное терапевтическое благоприятное действие для лечения аддиктивных расстройств при отсутствии активности в цикле сна-бодрствования. Существует также необходимость в соединениях, которые характеризуются увеличенными значениями времени удержания на рецепторе орексина-1 (OX_1), и в частности соединениях, которые характеризуются увеличенными значениями времени удержания на рецепторе орексина-1 (OX_1) по сравнению с их значениями времени удержания на рецепторе орексина-2 (OX_2). Все большее число данных дает основание предположить, что время, в течение которого молекулы удержи-

ваются на своей клеточной мишени, может обеспечивать важный показатель их клинической эффективности (37), и это является потенциально преимущественным при разработке антагонистов сопряженных с G-белком рецепторов для идентификации соединений, которые характеризуются медленной диссоциацией от рецептора (38). Кроме того, данное увеличенное время удержания на рецепторе может обеспечивать увеличенную продолжительность действия в клинических условиях. Продолжительное блокирование антагониста рецептора орексина-1 в отсутствие продолжительного блокирования рецептора орексина-2, следовательно, представляет новый и потенциально эффективный подход к лечению аддиктивных расстройств.

Кроме того, существует необходимость в соединениях, которые обладают одним или несколькими благоприятными фармацевтическими свойствами (например, благоприятной растворимостью, высокой стабильностью в ходе метаболических процессов, низкой склонностью к межлекарственным взаимодействиям, низкой склонностью к нецелевой фармакологической активности, удовлетворительными фармакокинетическими профилями, хорошей биодоступностью при пероральном приеме, высоким терапевтическим индексом, отсутствием генотоксичности), которые делают их подходящими для дальнейшей разработки в качестве кандидатов лекарственных средств. Более конкретно, для лечения расстройств ЦНС, таких как расстройства, описанные в данном документе, существует необходимость в соединениях, которые обладают благоприятной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, и соединениях, которые обеспечивают существенное заполнение рецепторов орексина-1 в головном мозге после перорального введения. Соединения, которые демонстрируют данный уровень существенного связывания с мишенью в головном мозге, будут действовать с оказанием существенной эффективности при расстройствах ЦНС, опосредованных рецептором орексина-1.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, определенные в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или фармацевтической композиции, определенным в данном документе, для применения в терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату или фармацевтической композиции, определенным в данном документе, для применения в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁), при этом указанный способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

Примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁), включают поведенческое возбуждение, расстройства приема пищи (например, переедание, ожирение), психические состояния (например, шизофрению, тревожность, расстройства настроения, разновидности поведения, связанные с поиском вознаграждения, зависимость от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панические расстройства (такие как панические атаки) и/или тревожность).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, определенные в данном документе, для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности), при этом указанный способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, определенные в данном документе, для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении орексина-1 *in vitro*, при этом указанный способ предусматривает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении орексина-1 *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования орексина-1 (OX_1) *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ синтеза соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, которые можно получить, или получаемые, или непосредственно получаемые с помощью способа синтеза, описанного в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые являются подходящими для применения в любом из изложенных в данном документе способов синтеза.

Предпочтительные, подходящие и необязательные признаки любого конкретного аспекта настоящего изобретения являются также предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого аспекта.

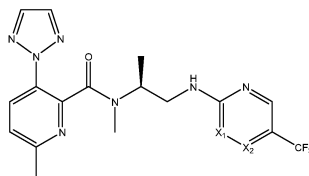
Соединения по настоящему изобретению

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение, которое выбрано из N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид;

N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-{{2S}-1-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Данные соединения или их фармацевтически приемлемые соль или сольват характеризуются общей структурной формулой I, показанной ниже



где X_1 представляет собой -CH- и X_2 представляет собой -N-, или X_1 представляет собой -N-, и X_2 представляет собой -CH-.

В одном варианте осуществления X_1 представляет собой -CH- и X_2 представляет собой -N-, т.е. соединение представляет собой

N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления X_1 представляет собой -N- и X_2 представляет собой -CH-, т.е. соединение представляет собой N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-{{2S}-1-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представ-

ляет собой, например, соль присоединения кислоты и соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например соль присоединения кислоты, например неорганической или органической кислоты, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислоты.

Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но отличаются по характеру или последовательности связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение имеет центр асимметрии, например он связан с четырьмя разными группами, существует вероятность пары энантиомеров. Энантиомер можно характеризовать по абсолютной конфигурации его центра асимметрии и описывать согласно правилам последовательности R- и S- Кана и Прелога или с помощью способа, в котором по вращению молекулами плоскости поляризованного света изомеры обозначают правовращающими или левовращающими (т. е. (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, которая содержит равные части энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Соединения по настоящему изобретению могут нести один или несколько центров асимметрии; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R) или (S) стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или упоминание конкретного соединения в данном описании и формуле изобретения предназначено для включения как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических форм или подобного. Способы определения стереохимии и отделения стереоизомеров хорошо известны из уровня техники (см. обсуждение в разделе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические диастереомеры и геометрические изомеры, а также их смеси, которые проявляют ингибирующую активность в отношении орексина-1.

Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые включают одно или несколько замещений изотопами. Например, H может быть в любой изотопной форме, в том числе ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); C может быть в любой изотопной форме, в том числе ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и O может быть в любой изотопной форме, в том числе ^{16}O и ^{18}O и т.п.

Следует также понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также в несольватированной формах, как, например, гидратных формах. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые проявляют ингибирующую активность в отношении орексина-1.

Следует также понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые проявляют ингибирующую активность в отношении орексина-1.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде ряда разных таутомерных форм, при этом ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, а только одна конкретно описана или показана, все остальные все равно включены в охват соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение по настоящему изобретению, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретные примеры N-оксидов представляют собой N-оксиды третичного амина или атома азота из азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислительным средством, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, Advanced Organic Chemistry, под авторством Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, N-оксиды можно получить посредством процедуры L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), в которой соединение с аминогруппой вводят в реакцию с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают расщепляемые in vivo производные сложных эфиров, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или гидроксигруппе

соединения по настоящему изобретению, и расщепляемые *in-vivo* производные амидов, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или аминокгруппе соединения по настоящему изобретению.

Соответственно настоящее изобретение включает такие соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе выше, которые могут быть получены в конечном виде посредством органического синтеза и которые могут быть получены в конечном виде в организме человека или животного путем расщепления его пролекарства. Соответственно настоящее изобретение включает такие соединения по настоящему изобретению, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного за счет метаболического превращения предшественника соединения, т.е. соединение по настоящему изобретению может быть соединением, получаемым синтетическим путем, или соединением, получаемым метаболическим путем.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения по настоящему изобретению является таким, которое на основе обоснованного медицинского суждения рассматривается как подходящее для введения в организм человека или животного без нежелательных фармакологических активностей и без чрезмерной токсичности.

Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и
- h) E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Эффекты *in vivo* соединения по настоящему изобретению могут проявлять отчасти один или несколько метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения по настоящему изобретению. Как определено в данном документе выше, эффекты *in vivo* соединения по настоящему изобретению также могут проявляться за счет метаболического превращения предшественника соединения (пролекарства).

Также будет понятно, что соединения по настоящему изобретению также могут быть ковалентно связаны (в любом подходящем положении) с другими группами, такими как, например, фрагменты, обеспечивающие солюбилизацию (например, PEG-полимеры), фрагменты, обеспечивающие возможность их прикрепления к твердой подложке (такие как, например, биотинсодержащие фрагменты) и нацеливающие лиганды (такие как антитела или фрагменты антител).

Синтез

Следует понимать, что все предложенные условия реакции в описании способов синтеза, описанных ниже, и в упоминаемых способах синтеза, которые применяли для получения исходных материалов, в том числе выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместимой с реагентами и применяемыми условиями реакции.

Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных процедур органической химии. Получение данных исходных материалов описано вместе со следующими иллюстративными вариантами способов и в прилагаемых примерах. В качестве альтернативы, необходимые исходные материалы можно получить посредством процедур, аналогичных проиллюстрированным процедурам, которые находятся в пределах квалификации среднего специалиста в области органической химии.

Следует понимать, что во время синтеза соединений по настоящему изобретению с помощью способов, описанных ниже, или во время синтеза определенных исходных материалов, может быть желательным защитить определенные группы заместителей для предотвращения их нежелательного вступления в реакцию. Специалисту в области химии будет понятно, когда необходима такая защита и как такие

защитные группы можно вводить, а затем удалить.

Для примеров защитных групп обращайтесь к одному из многих общих текстов по этой теме, такому как Theodora Green 'Protective Groups in Organic Synthesis', (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известном специалисту в области химии как подходящий для удаления указанной защитной группы, при этом данные способы выбраны таким образом, чтобы удаление защитной группы вызывало минимальное влияние на группы, находящиеся в других местах в молекуле.

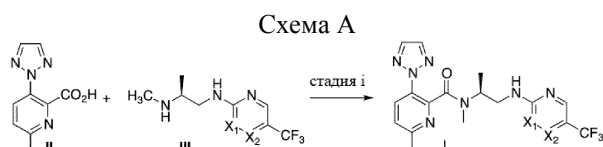
Таким образом, если реагенты содержат группы, например, такие как амино-, карбокси- или гидроксигруппы, то может быть желательным защитить группу в некоторых реакциях, упоминаемых в данном документе.

В качестве примера подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например бензоил. Условия снятия защиты для упомянутых выше защитных групп, безусловно, зависят от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильную, или алкоксикарбонильную группу, или ароильную группу можно удалить посредством, например, гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, ацильную группу, такую как трет-бутоксикарбонильную группу, можно удалить, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильную группу, можно удалить, например, посредством гидрирования с помощью катализатора, такого как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить посредством обработки алкиламином, например диметиламинопропиламином, или гидразином.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать известным образом различными способами. Соединения по настоящему изобретению можно получить посредством приведенных ниже способов посредством способов, приведенных в экспериментальном разделе, или посредством аналогичных способов. Описанные пути демонстрируют лишь некоторые из способов, которые можно использовать для синтеза соединений по настоящему изобретению, и специалисту в данной области техники будет понятно, что порядок стадий реакции не ограничен описанными стадиями. Следует понимать, что назначение нуклеофила и электрофила не ограничено описанным в данном документе и в некоторых случаях может быть необходимым поменять местами назначение. Разные подходы к стратегии химического синтеза описаны в "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2nd edition, S. Warren and P. Wyatt (2008).

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно получить посредством осуществления реакции кислоты или производного кислоты формулы II с амином формулы III, где X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I (схема A, стадия i).

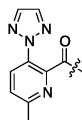
Производное карбоновой кислоты формулы II с подходящей реакционной способностью представляет собой, например, ацилгалогенид, образованный посредством осуществления реакции кислоты и хлорангидрида неорганической кислоты, такого как тионилхлорид; смешанный ангидрид, образованный посредством осуществления реакции кислоты и хлорформата, такого как изобутилхлорформат; сложный эфир, образованный посредством осуществления реакции со спиртом в присутствии кислоты или основания; активированный сложный эфир, образованный посредством осуществления реакции кислоты с фенолом, таким как пентафторфенилтрифторацетат, или со спиртом, таким как N-гидроксибензотриазол; или продукт реакции кислоты и средства для амидного сочетания, такого как диклоргексилкарбодиимид. Если карбоновую кислоту формулы II превратили в сложный эфир, например, посредством проведения реакции ацилхлорида с органическим спиртом, таким как метанол, то его можно ввести в реакцию с амином формулы III в присутствии металлоорганического активирующего средства, например, реагента Гриньяра, такого как изопропилмагнийбромид. Как правило, карбоновую кислоту формулы II и амин формулы III в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DIPEA, обрабатывают средством для амидного сочетания, таким как HATU.



Соединения формулы II могут быть коммерчески доступными или их можно получить посредством методик, известных или очевидных специалистам в данной области техники. Соединения формулы II можно получать посредством катализируемого кислотой или основанием гидролиза сложного эфира,

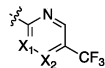
амида или нитрила, такого как гидролиз сложного метилового эфира с помощью гидроксида натрия; посредством катализируемого переходным металлом окисления альдегида или спирта; посредством обработки литийорганическим соединением или реактивом Гриньяра с диоксидом углерода; посредством катализируемого переходным металлом карбонилирования арилгалогенида в присутствии воды. Можно непосредственно образовывать соединение формулы I посредством катализируемого переходным металлом карбонилирования арилгалогенида в присутствии амина формулы III.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения формулы I и формулы III, где X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, можно получить посредством введения подходящей защитной группы и посредством стратегий выбора пути в общей методологии химического синтеза, описанных на схеме В, где X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, и Y представляет собой H;



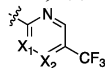
либо защитную группу для аминогруппы, такую как бензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, карбобензилокси, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, ацетил, бензоил, п-метоксифенил, тозил, нозил или трифторацетил.

Соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль, где X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, можно получить посредством осуществления реакции амина формулы V с соединением формулы ZAg, где Ag представляет собой



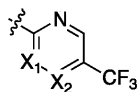
и X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, и Z представляет собой заместитель, пригодный для катализируемого переходным металлом аминирования (схема В, стадия ii). Соединение формулы ZAg, где Z представляет собой галогенид, такой как бромид или хлорид, бороновую кислоту или сложный боронатный эфир, или активированный спирт, такой как трифлат, можно превратить в соединении формулы IV посредством осуществления реакции с амином формулы V в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) или $Pd_2(dba)_3$, в присутствии основания, такого как карбонат калия или трет-бутоксид натрия, и подходящего лиганда, такого как трифенилфосфин или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен. Как правило, реакцию проводят в толуоле при температуре возврата флегмы с применением $Pd_2(dba)_3$ в качестве катализатора в присутствии BINAP и трет-бутоксид натрия.

В качестве альтернативы соединение формулы IV можно получить посредством осуществления реакции амина формулы V с соединением формулы ZAg, где Ag представляет собой



и X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, и Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, например йодид или бромид, или активированный спирт, например тозилат или мезилат, в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DBU, трет-бутоксид натрия, карбонат калия, третичный амин, например, DIPEA, или гетероциклическое основание, например, пиридин (схема В, стадия ii). Как правило, реакцию проводят с применением DIPEA в качестве основания в NMP при 130°C.

Соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль, где X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, можно получить посредством осуществления реакции амина формулы H_2NAr , где Ag представляет собой

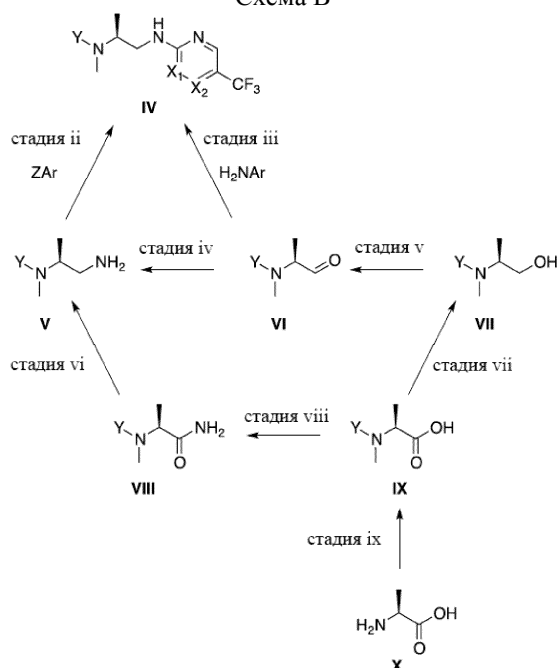


и X_1 и X_2 являются такими, как определено ранее в формуле I, с альдегидом формулы VI (схема В, стадия iii). Соединение формулы IV можно получить посредством восстановительного аминирования соединений формулы VI с амином формулы H_2NAr в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как цианоборгидрид натрия, $NaBH(OAc)_3$ или борогидрид натрия, в полярном растворителе, таком как метанол, этанол, THF, DCE или DCM, либо по отдельности, либо в комбинации с кислотой, такой как AcOH. Как правило, реакцию проводят с применением $NaBH(OAc)_3$ в DCE при температуре окружающей среды.

Амин формулы V можно получить посредством восстановительного аминирования, как описано ранее для схемы В, стадии iii, между альдегидом формулы VI и амином, эквивалентным амином или со-

ответствующим образом защищенным амином (схема В, стадия iv).

Схема В



Специалисту в данной области техники будет понятно, что альдегиды формулы VI можно получать различными способами. Как правило, альдегиды формулы VI получают посредством окисления спирта формулы VII в DCM с применением периодинана Десса-Мартина и NaHCO_3 (схема В, стадия v).

Соединения формулы V также можно получить посредством восстановления амида формулы VIII с помощью гидридного реагента, такого как LiAlH_4 , или посредством каталитического гидрирования (схема В, стадия vi). Как правило, реакцию проводят в THF или в диэтиловом эфире с применением LiAlH_4 при 0°C . Специалисту в данной области техники будет понятно, что получение аминов формулы V не ограничено способами, описанными в данном документе, и их можно получить известным образом, различными способами.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что спирты формулы VII можно получить различными известными способами. Например, спирты формулы VII можно получить посредством восстановления карбонилсодержащих соединений, таких как альдегиды, карбоновые кислоты или эквиваленты карбоновой кислоты, такие как сложные карбоксильные эфиры формулы IX (схема В, стадия vii), с помощью подходящего восстанавливающего средства, такого как борогидрид натрия, LiAlH_4 , гидрид диизобутилалюминия или LiBH_4 . Как правило, спирты формулы VII получают посредством восстановления сложных эфиров карбоновых кислот, эквивалентных карбоновым кислотам формулы IX, с применением LiBH_4 в THF при температуре окружающей среды. Специалисту в данной области техники будет понятно, что сложный эфир карбоновой кислоты, эквивалентный карбоновой кислоте формулы IX, можно получить различными известными способами.

Соединения формулы IX можно получить из подходящим образом защищенного/активированного производного аминокислоты формулы X (схема В, стадия ix). Специалисту в данной области техники будет понятно, что превращение аминокислоты формулы X в соединение формулы IX посредством стратегии синтеза с защитой/активацией может требовать нескольких стадий реакции и может быть достигнуто известным образом, различными способами. Например, соединения формулы IX можно получить посредством превращения аминокислоты формулы X в активированный амид, такой как трифторацетамид, посредством осуществления реакции с ангидридом трифторуксусной кислоты с последующим депротонированием с помощью основания, такого как гидрид натрия, алкилированием с помощью алкилгалогенида формулы CH_3Z , где Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или активированный спирт, например метилиодид, и гидролизом с помощью подходящего основания, такого как гидроксид натрия; введения бензиловой защитной группы посредством осуществления реакции аминокислоты формулы X с подходящим альдегидом или эквивалентным альдегиду соединением, таким как бензальдегид, с последующим восстановительным аминированием с помощью подходящего альдегида или эквивалентного альдегиду соединения, такого как формальдегид или параформальдегид, с последующим каталитическим гидрированием с помощью катализатора на основе переходного металла, такого как палладий, в атмосфере водорода; превращения аминокислоты формулы X в карбамат посредством осуществления реакции с ангидридом или хлорангидридом кислоты, таким как ди-трет-бутилдикарбонат, с последующим восстановлением с помощью гидроксида металла, такого как LiAlH_4 .

Природные и неприродные аминокислоты формулы X и их производные являются либо коммерче-

ски доступными, либо их можно получить с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. Для обзоров синтеза аминокислот см. (a) C. Najera and J. M. Sansano, Chem. Rev., 2007, 107, 4584; (b) R. M. Williams and J. A. Hendrix, Chem. Rev., 1992, 92, 889; (c) R. O. Duthaler, Tetrahedron, 1994, 50, 1539.

Фармацевтические композиции

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, таблеток для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или крепких настоев), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем вдувания (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривнутрибрюшинного или внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для введения дозы ректальным путем).

Композиции по настоящему изобретению можно получить с помощью обычных процедур с применением традиционных фармацевтических наполнителей, известных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии пролиферативного заболевания означает количество, достаточное для смягчения проявлений симптомов инфекции у теплокровного животного, в частности человека, для замедления прогрессирования инфекции или для снижения риска ухудшения состояния у пациентов, имеющих симптомы инфекции.

Количество активного ингредиента, который комбинируют с одним или несколькими наполнителями с образованием единичной лекарственной формы, будет непременно меняться в зависимости от подлежащего лечению организма-носителя и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, будет, главным образом, содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного средства (более подходяще от 0,5 до 100 мг, например от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и пригодным количеством наполнителей, которое может меняться в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 98 вес.% всей композиции.

Размер дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей, разумеется, будет меняться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно известным в области медицины принципам.

При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его, главным образом, будут вводить с достижением суточной дозы, находящейся в диапазоне, например, от 0,1 до 75 мг/кг веса тела, при необходимости с доставкой в разделенных дозах. В целом, более низкие дозы будут вводить при использовании парентерального пути. Таким образом, например, для внутривенного или внутривнутрибрюшинного введения главным образом будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,1 до 30 мг/кг веса тела. Подобным образом, для введения путем ингаляции будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,05 до 25 мг/кг веса тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности в форме таблеток. Как правило, единичные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Пути терапевтического использования и применения

Соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами в отношении активности орексина-1. Следовательно, они являются потенциально пригодными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность рецептора орексина-1.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату или фармацевтической композиции, определенных в данном документе, для применения в терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату или фармацевтической композиции, определенным в данном документе, для применения в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX₁).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния,

в которые вовлечена активность орексина-1 (OX_1), при этом указанный способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

Примеры конкретных заболеваний или состояний, для лечения которых можно применять соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включают без ограничения любые из следующих: шизофрения и другие психические расстройства (например, психотическое расстройство, психоз или шизоаффективное расстройство); деменция и другие когнитивные расстройства; тревожные расстройства (например, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, панические расстройства, острое стрессовое расстройство, социальное тревожное расстройство, фобии, в том числе агорафобия, обсессивно-компульсивное расстройство, трихотилломания или телесное дисморфическое расстройство); расстройства настроения (например, депрессивные расстройства, большое депрессивное расстройство, биполярные расстройства, в том числе биполярное расстройство I типа и II типа, биполярная мания, биполярная депрессия); зависимость, в том числе зависимость от наркотических веществ (например, кокаина, опиатов, марихуаны или зависимость от рецептурных лекарственных средств), алкогольная зависимость, никотиновая зависимость или игровая зависимость; расстройства приема пищи (например, переедание, нервная булимия, нервная анорексия или ожирение); расстройства сна (например, нарушение фазы быстрого сна); расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдром дефицита внимания, расстройства аутистического спектра, синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Аспергера и расстройства социального поведения); синдром беспокойных ног; боль (например, нейропатическая боль, в том числе боль, вызванная проведением химиотерапии, или мигрень); остеопороз и нейродегенеративные расстройства (например, болезнь Паркинсона или Альцгеймера).

В частности, соединения по настоящему изобретению (в том числе фармацевтически приемлемые соли) можно применять в лечении позитивных симптомов шизофрении, шизофреноформного расстройства или шизоаффективного расстройства (например, появления голосов или галлюцинаций), когнитивных расстройств (таких как деменция и нарушение способности к обучению), тревожных расстройств (таких как посттравматическое стрессовое расстройство или панические расстройства) или зависимости.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы I, определенное в данном документе, для применения в лечении по меньшей мере одного симптома или состояния, ассоциированных с лечением любого из следующего: шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, форм большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), которое предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе выше.

Такие симптомы и состояния включают без ограничения тревожность, волнение, враждебность, панику, расстройство приема пищи, симптом аффективного расстройства, симптом расстройства настроения, негативный и позитивный психотический симптом, обычно ассоциированный с психозом и нейродегенеративным расстройством.

Дополнительные конкретные примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 (OX_1), включают поведенческое возбуждение, расстройства приема пищи (например, переедание, ожирение), психические состояния (например, шизофрения, тревожность, расстройства настроения, разновидности поведения, связанные с поиском вознаграждения, зависимость от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панические расстройства (такие как панические атаки) и/или тревожность).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, определенные в данном документе,

для применения в лечении шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, форм большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, определенные в данном документе, для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, форм большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, форм большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств

приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), при этом указанный способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности), при этом указанный способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват или фармацевтическую композицию, определенные в данном документе, для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в изготовлении лекарственного препарата для применения в обеспечении ингибирующего эффекта в отношении орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении орексина-1 *in vitro*, при этом указанный способ предусматривает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ обеспечения ингибирующего эффекта в отношении орексина-1 *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования орексина-1 (OX₁) *in vitro* и/или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Пути введения

Соединения по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту посредством любого удобного пути введения, либо в системный/периферийный кровоток, либо местно (т.е. в участок требуемого действия).

Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; подязычный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью терапии посредством ингаляции или вдувания, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, с помощью инъекции, в том числе подкожной, чрескожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, в капсулярное пространство, в субкапсулярное пространство, внутриглазничной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, внутрикожной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; с помощью имплантата с лекарственным депо или резервуаром, например, подкожно или внутримышечно.

Схемы комбинированной терапии

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Выбор одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, разумеется, будет меняться в зависимости от заболевания или состояния, подлежащих лечению, или их тяжести.

Применение схем комбинированной терапии для лечения определенных медицинских состояний является обычной практикой.

Следовательно, лечение, определенное в данном документе выше, можно применять в виде монотерапии или оно может предусматривать лечение с применением, кроме соединения по настоящему изобретению, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

Такое совместное/комбинированное лечение можно обеспечить путем одновременного, последовательного или раздельного введения дозы отдельных компонентов, осуществляющих лечение. В таких

комбинированных продуктах используют соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе выше, а другое фармацевтически активное средство в пределах установленного для него диапазона доз.

Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена активность рецептора орексина-1, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и другое терапевтическое средство.

Согласно данному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина) и/или тревожности), при этом комбинация содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Следует понимать, что в случаях применения в данном документе термина "комбинация", он относится к одновременному, разделному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к разделному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. В случае если введение является последовательным или разделным, откладывание введения второго компонента не должно обеспечивать потерю благоприятного эффекта комбинации.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, форм большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), при этом комбинация содержит соединение по настоящему изобретению, описанное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и другое терапевтическое средство.

Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении поведенческого возбуждения, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности), которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и другое терапевтическое средство.

Примеры других терапевтических средств, которые можно применять в качестве части комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению (например, как одно из двух или нескольких активных средств в качестве части двойных или тройных комбинаций), включают без ограничения следующие:

(i) антидепрессанты, такие как, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циталопрам, клонипрамин, дезипрамин, доксепин, дулоксетин, эльзасонан, эциталопрам, флувоксамин, флуоксетин,

гепирон, имипрамин, ипсапирон, мапротилин, нортриптилин, нефазодон, пароксетин, фенелзин, про-триптилин, ребоксетин, робалзотан, сертралин, сибутрамин, тианептин, тионизоксетин, транилципромин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, вортиоксетин и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(ii) нейрелептики, в том числе, например, амисульприд, арипипразол, азенапин, бензизоксидил, бифепрунокс, брекспипразол, карбамазепин, кариразин, клозапин, хлорпромазин, дебензапин, дивальпро-екс, дулоксетин, эзопиклон, галоперидол, илоперидон, ламотриджин, локсапин, луразидон, мезоридазин, оланзапин, палиперидон, перлапин, перфеназин, фенотиазин, фенилбутилпиперидин, пимозид, про-хлорперазин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, сульпирид, супроклон, суриклон, тиоридазин, трифлуо-перазин, триметозин, вальпроат, вальпроевая кислота, зопиклон, зотепин, зикронапин, зипрасидон и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(iii) анксиолитики, в том числе, например, алнеспиرون, азапироны, бензодиазепины, барбитураты и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты); примеры анксиолитиков включают адиназолам, алпразолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротизолам, буспиرون, клоназепам, клоразепат, хлордiazепоксид, ципразепам, диазепам, дифенгидрамин, эстазолам, фенобам, флунитразепам, флуразепам, фосазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мидазолам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, реклазепам, траказолат, трепипам, темазепам, триазолам, улдазепам и золазепам и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(iv) противосудорожные средства, в том числе, например, карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, леветирацетам и габапентин и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изо-мер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(v) терапевтические средства для лечения болезни Альцгеймера, в том числе, например, донепезил, галантамин, мемантин, ривастигмин, такрин и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(vi) терапевтические средства для лечения болезни Паркинсона, например L-допа, ропинирол, пра-мипексол, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), такие как депренил, селегилин и разагилин, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы аде-нозинового рецептора А-2, ингибиторы обратного захвата допамина, антагонисты NMDA, агонисты ни-котина и агонисты допамина, и ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота, и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(vii) терапевтические средства для лечения мигрени, в том числе, например, алмотриптан, аманта-дин, ботулотоксин А, бромокриптин, буталбитал, каберголин, дихлоралфеназон, дигидроэрготамин, эле-триптан, фроватриптан, лизурид, наратриптан, перголид, прамипексол, ризатриптан, ропинирол, сумат-риптан, топирамат, золмитриптан и зомитриптан и их аналоги, а также фармацевтически актив-ный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(viii) терапевтические средства для лечения инсульта, в том числе, например, абциксимаб, активаз, цитиколин, десмотеплаза и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(ix) терапевтические средства для лечения недержания мочи, в том числе, например, дарифенацин, дулоксетин, флавоксат, мирабегрон, оксIBUTинин, пропиверин, робалзотан, солифенацин и толтеродин и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(x) терапевтические средства для лечения нейропатической боли, в том числе, например, капсай-цин, габапентин, лидодерм и прегабалин и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(xi) терапевтические средства для лечения ноцицептивной боли, такие как, например, целекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, диклофенак, локсопрофен, напроксен и параце-тамол и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(xii) терапевтические средства для лечения бессонницы, в том числе, например, аллобарбитал, ало-нимид, амобарбитал, бензоктамин, бутабарбитал, капурид, хлорал, клоперидон, клоретат, декскламом, этхлорвинол, эзопиклон, этомидат, глутетимид, галазепам, гидроксизин, лоредиплон, меклоквалон, ме-латонин, мефобарбитал, метаквалон, мидафлур, низобамат, пентобарбитал, фенобарбитал, пропофол, рамелтеон, ролетамид, суворексант, триклофос, секобарбитал, залеплон и золпидем, зопиклон и их ана-логи, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(xiii) нормотимические средства, в том числе, например, карбамазепин, дивальпроекс, габапентин, ламотриджин, литий, оланзапин, кветиапин, вальпроат, вальпроевая кислота и верапамил и их аналоги, а также фармацевтически активный(активные) изомер(изомеры) и/или метаболит(метаболиты);

(xiv) лиганды 5HT1B, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 99/05134 и WO 02/08212;

(xv) агонисты mGluR2;

(xvi) агонисты альфа-7 никотиновых рецепторов, такие как, например, соединения, раскрытые в

WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 и WO 2004/019947; (xvii) ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR1;

(xviii) агонисты дельта-опиоидных рецепторов, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 97/23466 и WO 02/094794; и

(xiv) терапевтические средства для лечения остеопороза, такие как, например, бисфосфонаты, деносумаб, ралоксифен, кальцитонин, ранелат стронция, HRT, кальций и витамин D;

(xv) другие средства, пригодные в лечении аддиктивных расстройств, такие как бупренорфин, налоксон, метирапон, налтрексон, налмефен, кетоконазол, миртазапин, атомоксетин, габапентин, мусцимол, баклофен, прогабид, прегабалин, рилузор, вигабатрин, вальпроевая кислота, тиагабин, ламотриджин, фенитоин, карбамазепин, топирамат, барбитурат, карисопродол, хлоралгидрат, глутетимид, L-теанин, кава, метаквалон, нейроактивные стероиды, z-препараты, пропофол, шлемник, валериана, гамма-бутиролактон, гамма-гидроксимасляная кислота, фенибут, дерамциклан, гиперфорин, габакулин, фенелзин, вальпроат, вигабатрин, лимонная мелисса (*Melissa officinalis*), GABA, L-глутамин, пикамилон и таноспазмин.

В таких комбинированных терапевтических средствах используют соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе, а другое фармацевтически активное средство в пределах установленных для него диапазонов и/или в такой дозе, как описано в ссылочных материалах данной публикации.

Примеры Синтез соединений Общие процедуры

Способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Исходные материалы получали согласно процедурам, известным из уровня техники, или как проиллюстрировано в данном документе, или они являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные реагенты применяли без дополнительной очистки. Если температура реакции не указана, то реакцию проводили при температуре окружающей среды, которая обычно составляет 18-27°C.

Если соединения, описанные в настоящем изобретении, характеризовали посредством ¹H ЯМР спектроскопии, то спектры записывали приборах Bruker с рабочей частотой 500 МГц, приборах Bruker с рабочей частотой 400 МГц или приборах JEOL с рабочей частотой 400 МГц. Если не указана температура, то спектры записывали при температуре окружающей среды. Значения химического сдвига выражены в частях на миллион (ppm). Если ЯМР спектры являются сложными вследствие присутствия взаимно превращающихся изомеров, то представлены примерные результаты частичного интегрирования сигналов. Применяли следующие сокращения для обозначения мультиплетности ЯМР сигналов: s=синглет, b=широкий, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, d=дублет.

Если соединения, описанные в настоящем изобретении, характеризовали с помощью данных LCMS, то время удерживания и молекулярную массу определяли с применением перечисленных ниже условий. В случаях, если соединения по настоящему изобретению представляют собой медленно взаимно превращающиеся стереоизомеры, то представлено несколько значений времени удерживания.

Способ А: Agilent 1260 LC с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2,7 мкм, 3,0×50 мм) Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 5 до 95 до 5% В в течение 3,5 мин.

Способ В: Waters ZQ MS с Agilent 1100 HPLC при 210-420 нм (ESI). Колонка: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 мкм, 2,0×50 мм).

Условия: 2 mM бикарбонат аммония, забуференный до pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 1 до 100 до 1% В в течение 3,5 мин.

Способ С: Waters ZQ MS с Agilent 1100 HPLC при 210-420 нм (ESI). Колонка: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 мкм, 2,0×100 мм). Условия: 2 mM бикарбонат аммония, забуференный до pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 5 до 100 до 5% В в течение 7 мин.

Сокращения:

DCE - Дихлорэтан

DCM - Дихлорметан

DEAD - Диэтилазодикарбоксилат

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO - Диметилсульфоксид

EtOAc - Этилацетат

HATU - N-оксид гексафторфосфата N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминия

HBTU - Гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония

HCl - Хлороводород

HPLC - Высокоэффективная жидкостная хроматография

ч - час(часы)

IPA - Изопропиловый спирт

LCMS - Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LiAlH₄ - Алюмогидрид лития

LiOH - Гидроксид лития

MeCN - Ацетонитрил

MgSO₄ - Сульфат магния

мин - минута(минуты)

NaBH(OAc)₃ - Триацетоксиборгидрид натрия

NaHCO₃ - Бикарбонат натрия

Na₂SO₄ - Сульфат натрия

NMP - N-метилпироллидинон

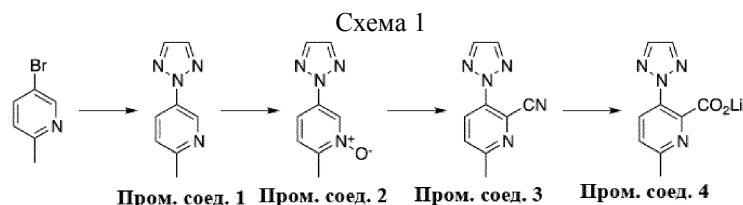
ЯМР - Ядерный магнитный резонанс

Трет-ВМЕ - Трет-бутилметиловый эфир

THF - Тетрагидрофуран

TFA - Трифторуксусная кислота

Получение литиевой соли 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (1:1) (пром. соед. 4, схема 1)



Получение 2-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (пром. соед. 1)

5-Бром-2-метилпиридин (124 г, 720 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (210 мл, 3600 ммоль), рац транс N, N' диметилциклогексан-1,2-диамин (26,0 г, 183 ммоль), порошкообразную медь (46 г, 720 ммоль) и карбонат калия (200 г, 720 ммоль) объединяли в NMP (250 мл). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 ч.

Обеспечивали охлаждение смеси до 50-90°C и ее разбавляли водой (600 мл). Затем смесь добавляли к перемешиваемой смеси воды (1900 мл) и концентрированного раствора аммиака (124 мл).

Добавляли трет-ВМЕ (600 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем фильтровали, промывали с помощью трет-ВМЕ (300 мл). Двухфазный фильтрат отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью трет-ВМЕ (2×500 мл) и органические вещества объединяли и непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS (способ А): 1,67 мин., 161 [M+H]⁺.

Получение 2-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин 1-оксида (пром. соед. 2)

К раствору трет-ВМЕ пром. соед. 1 добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (≤77%, 156 г, 670 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем смесь нагревали до 45-50°C. Добавляли триэтиламин (4 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь подвергали азеотропному высушиванию с добавлениями трет-ВМЕ. Затем смесь охлаждали до 10-20°C и неочищенный твердый продукт фильтровали, промывали с помощью трет-ВМЕ (300 мл) и высушивали. Неочищенный продукт перемешивали в IPA (680 мл) и нагревали до температуры возврата флегмы с обеспечением растворения. Затем обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до примерно 5°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали, промывали с помощью холодного IPA (95 мл) и трет-ВМЕ (160 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (62,5 г).

LCMS (способ А): 1,56 мин., 177 [M+H]⁺.

Получение 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинонитрила (пром. соед. 3)

Триметилсилил цианид (56,3 г, 568 ммоль) добавляли к пром. соед. 2 (50,0 г, 284 ммоль) в DCM (250 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 1ч, а затем охлаждали до 10°C. Добавляли бензоилхлорид (59,8 г, 425 ммоль) и смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (750 мл). Добавляли триэтиламин (7,5 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный материал перемешивали в гексане (504 мл) и этилацетате (56 мл) в течение ночи. Продукт фильтровали, промывали гексаном (100 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (48,7 г).

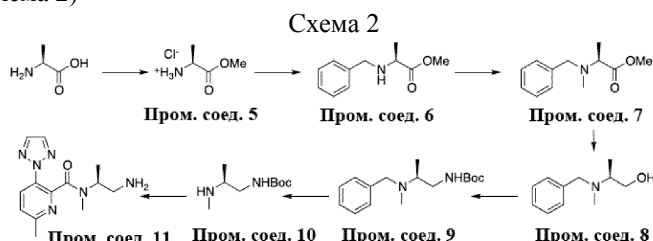
LCMS (способ А): 1,99 мин., 186 [M+H]⁺.

Получение литиевой соли 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (1:1) (пром. соед. 4)

Моногидрат гидроксида лития (16,5 г, 393 ммоль) в воде (130 мл) добавляли к пром. соед. 3 (66,1 г, 357 ммоль) в теплом IPA (460 мл) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь подвергали азеотропному высушиванию с добавлениями IPA. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Продукт фильтровали, промывали с помощью IPA и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (67,8 г).

LCMS (способ А): 1,42 мин, 205 [M+H]⁺.

Получение N-[(2S)-1-аминопропан-2-ил]-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (пром. соед. 11, схема 2)



Получение хлорида (2S)-1-метокси-1-оксопропан-2-аминия (пром. соед. 5)

К раствору L-аланина (5,0 г, 56 ммоль) в метаноле (60 мл) при -20°C по каплям добавляли тионилхлорид (6,1 мл, 84 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo*. Твердый остаток промывали с помощью диэтилового эфира, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,7 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

¹H ЯМР (500 МГц, d4-МеОН) δ 4,11 (q, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (d, 3H).

Получение метил-(2S)-2-(бензиламино)-3-метилбутаноата (пром. соед. 6)

Смесь бензальдегида (2,9 мл, 28 ммоль), пром. соед. 5 (5,9 г, 42 ммоль), молекулярных сит (5 г) и триэтиламина (6,0 мл, 42 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Добавляли NaBH(OAc)₃ (12 г, 56 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), гасили с помощью насыщенного водного NaHCO₃ и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (3,2 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ В): 1,33 мин, 194 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,30 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 1,32 (d, 3H).

Получение метил (2S)-2-[бензил(метил)амино]пропаноата (пром. соед. 7)

К раствору пром. соед. 6 (1,5 г, 6,8 ммоль) в DCE (35 мл) добавляли молекулярные сита (1 г), водный раствор формальдегида (37%; 1,0 мл, 14 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (3,0 г, 14 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор декантировали и промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,3 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ В): 1,53 мин, 208 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,28 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,48 (q, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

Получение (2S)-2-[бензил(метил)амино]пропан-1-ола (пром. соед. 8)

К охлажденному льдом раствору пром. соед. 7 (1,3 г, 5,9 ммоль) в безводном THF (12 мл) по каплям добавляли LiAlH₄ (1 М раствор в THF; 12 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью диэтилового эфира и гасили посредством последовательного добавления воды (0,45 мл), а затем 2 М водного раствора NaOH (0,45 мл) и воды (1,5 мл). Фазы разделяли и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,0 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ В): 1,37 мин., 180 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,28 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,98 (dt, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,93 (d, 3H).

Получение трет-бутил-N-[(2S)-2-[бензил(метил)амино]пропил]карбамата (пром. соед. 9)

Смесь пром. соед. 8 (0,61 г, 3,1 ммоль), этил-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-оксоацетата (630 мкл, 3,1 ммоль) и трифенилфосфина (0,88 г, 3,4 ммоль) в безводном THF (20 мл) охлаждали до 10°C и

обрабатывали с помощью DEAD (0,48 мл, 3,1 ммоль) посредством добавления по каплям. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток выливали в солевой раствор/воду (1:1, 20 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF (10 мл), добавляли LiOH (0,32 г, 13 ммоль) и воду (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,57 г).

LCMS (способ B): 1,88 мин., 279 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (d, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (d, 3H).

Получение трет-бутил-N-[(2S)-2-(метиламино)пропил]карбамата (пром. соед. 10)

Раствор пром. соед. 9 (0,57 г, 1,6 ммоль) в метаноле (40 мл) дважды пропускали через картридж с катализатором ReagMan в системе H-Cube® (скорость потока 1 мл/мин, при давлении водорода 20 бар, при температуре окружающей среды). Смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,4 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3,72 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,33-3,25 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, 3H).

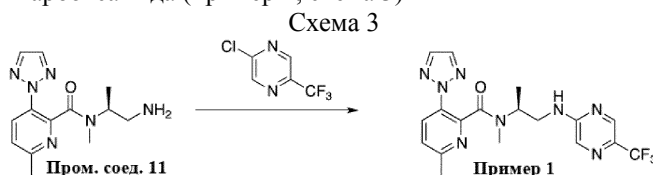
Получение N-[(2S)-1-аминопропан-2-ил]-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (пром. соед. 11)

К раствору пром. соед. 10 (0,40 г, 1,6 ммоль), пром. соед. 4 (0,39 г, 1,9 ммоль) и DIPEA (0,83 мл, 4,8 ммоль) в безводном DMF (7 мл) добавляли HATU (0,73 г, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в HCl (4 М в диоксане; 10 мл, 40 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого стекла (0,37 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ B): 1,19 мин, 275 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 8,24 (dd, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,65 (s, 1H), 2,56 (d, 3H).

Получение N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид (пример 1, схема 3)



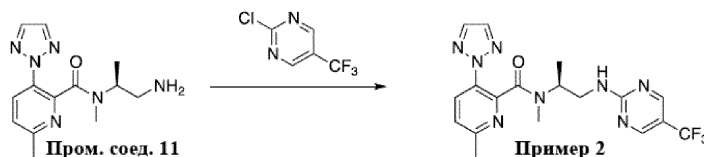
К перемешиваемому раствору пром. соед. 11 (0,58 г, 2,1 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,8 ммоль), а затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиразин (0,39 г, 2,1 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и оставляли отстаиваться в течение выходных. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 4 ч с перемешиванием и обеспечивали ее охлаждение до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 (10 мкм, 30×100 мм). Условия: вода+0,2% гидроксид аммония [элюент А]; MeCN+0,2% гидроксид аммония [элюент В]. Градиент: от 10 до 95% В) и затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,32 г).

LCMS (способ C): два пика при 4,20 и 4,39 мин, 421 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, d₄-MeOH) δ 8,38 (d, 0,15H), 8,34 (bs, 0,15H), 8,24 (d, 0,85H), 8,03 (bs, 0,85H), 7,99 (s, 0,30H), 7,97 (s, 1,70H), 7,85 (bs, 1,00H), 7,57 (d, 0,15H), 7,41 (d, 0,85H), 4,98 (m, 0,15H), 4,06 (bm, 0,85H), 3,50 (d, 0,15H), 3,47 (d, 0,85H), 3,42 (d, 0,85H), 3,39 (d, 0,15H), 3,05 (s, 2,55H), 2,83 (s, 0,45H), 2,65 (s, 0,45H), 2,45 (bs, 2,55H), 1,38 (d, 0,45H), 1,07 (bs, 2,55H).

Получение N,6-диметил-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамида (пример 2, схема 4)

Схема 4



К перемешиваемой суспензии пром. соед. 11 (0,72 г, 2,5 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (0,69 г, 3,8 ммоль), а затем DIPEA (860 мкл, 5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, а затем при 30°C в течение дополнительных 3 ч и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (9 мл) и очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Sunfire C18 (10 мкм, 30×100 мм). Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: от 10 до 95% В). Продукт лиофилизировали из воды (10 мл) и ацетонитрила (2 мл) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,51 г). К твердому веществу добавляли EtOAc (2 мл) и обеспечивали нагревание при 80°C с перемешиванием. К данному раствору, нагретому с обратным холодильником, медленно добавляли гептаны (6 мл) и обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды с перемешиванием в течение 2 ч. Белое твердое вещество фильтровали и промывали с помощью 20% раствора EtOAc в гептане (2 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,42 г).

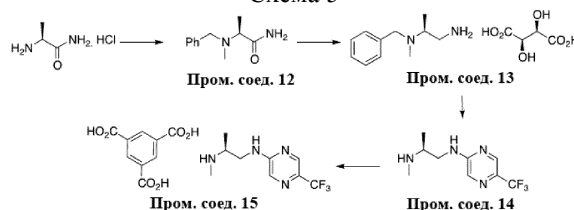
LCMS (способ С): два пика при 3,07 и 3,18 мин, 421 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (bd, 0,60H), 8,46 (s, 1,40H), 8,26 (d, 0,30H), 8,17 (d, 0,70H), 8,07 (s, 1,00H), 7,93 (bs, 1,40H), 7,87 (bs, 0,60H), 7,32 (d, 0,70H), 7,30 (d, 0,30H), 5,11 (bm, 0,30H), 4,13 (m, 0,70H), 3,82 (m, 0,30H), 3,64 (m, 0,70H), 3,54 (m, 0,30 H), 3,29 (dt, 0,70H), 2,98 (s, 2,10H), 2,80 (s, 0,90H), 2,66 (s, 2,10H), 2,61 (s, 0,90H), 1,36 (m, 3, 00H).

Альтернативные способы получения примера 1

Получение соли 1,3,5-бензолтрикарбоновой кислоты и (2S)-N²-метил-N¹-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)пропан-1,2-диамина (пром. соед. 15, схема 5)

Схема 5



Получение (2S)-2-(бензил(метил)амино)пропанамида (пром. соед. 12)

К перемешиваемой суспензии гидрохлорида (S)-2-аминопропанамида (1000 г, 8028 ммоль) в этаноле (7000 мл) добавляли гидроксид натрия (321 г, 8028 ммоль), а затем воду (2000 мл) и бензальдегид (854 мл, 8429 ммоль). Добавляли 5% палладий на углеводе (J-M тип 58, 150 г) в виде взвеси в этаноле (500 мл) и промывали с помощью дополнительного количества этанола (500 мл). Смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода при давлении 3-3,5 бар в течение 24 ч. Добавляли параформальдегид (603 г, 2014 ммоль), а затем 5% палладий на углеводе (J-M тип 58, 50 г) и смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода при давлении 3-3,5 бар в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью этанола (2×2000 мл). Фильтрат концентрировали до объема примерно 2 000 мл и концентрированный раствор разделяли между водой (20000 мл) и трет-ВМЕ (20000 мл). Органическую фазу собирали, а водную экстрагировали с помощью дополнительного количества трет-ВМЕ (10000 мл). Органические фазы объединяли, концентрировали до объема примерно 3000 мл и обрабатывали с помощью гептана (12000 мл). Смесь нагревали до 70°C и частями добавляли трет-ВМЕ (2000 мл) до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Раствор охлаждали и оставляли отстаиваться при 0-5°C в течение 20 ч. Полученное в результате твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью холодного гептана (5000 мл) с получением указанного в заголовке соединения (835 г).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,35-7,31 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,24 (q, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).

Получение соли D-винной кислоты и (2S)-N²-бензил-N²-метилпропан-1,2-диамина (пром. соед. 13)

К перемешиваемому раствору пром. соед. 12 (800 г, 4161 ммоль) в безводном THF (6400 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли LiAlH₄ (1 М в THF; 6242 мл, 6242 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне ниже 15°C в ходе добавления. Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 24 ч, после чего охлаждали до 0°C. Осторожно добавляли воду (224 мл), а затем

15% раствор гидроксида натрия в воде (224 мл) и затем воду (672 мл), поддерживая температуру реакционной смеси на уровне ниже 15°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и добавляли трет-ВМЕ (2000 мл) и после перемешивания в течение 1 ч смесь фильтровали через слой целита с промыванием с помощью THF (2×1600 мл). Фильтрат концентрировали до объема примерно 2400 мл и затем добавляли THF (13600 мл). Смесь нагревали до 55°C и добавляли раствор D-винной кислоты (625 г, 4100 ммоль) в метаноле (2000 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при 60-65°C в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 10 ч. Полученное в результате твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью THF (2×6400 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1068 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d6-DMSO) δ 7,39 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,95 (d, 3H).

Получение (2S)-N²-метил-N¹-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-1,2-диамина (пром. соед. 14)

К перемешиваемой смеси трет-ВМЕ (6000 мл) и воды (7000 мл), содержащей карбонат калия (1326 г, 9593 ммоль), добавляли пром. соед. 13 (1050 г, 3198 ммоль) и воду (1400 мл), а затем 2-хлор-5-(трифторметил)пиразин (584 г, 3198 ммоль) и трет-ВМЕ (2400 мл). Смесь нагревали до 50°C и интенсивно перемешивали в течение 24 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Органическую фазу отделяли и промывали водой (4200 мл). Этанол (3000 мл) добавляли к органическим фазам и раствор концентрировали до объема примерно 3000 мл. Данный способ повторяли еще два раза с применением этанола (2100 мл и 5200 мл) и полученный в результате концентрированный раствор обрабатывали с помощью 10% палладия на углеводе (J-M тип 487, 260 г) в виде взвеси в этаноле (1000 мл), который промывали с помощью дополнительного количества этанола (6500 мл). Смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода при давлении 3-3,5 бар и при температуре 40°C в течение 16 ч. Затем раствор охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита с промыванием с помощью этанола (2100 мл) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (684 г).

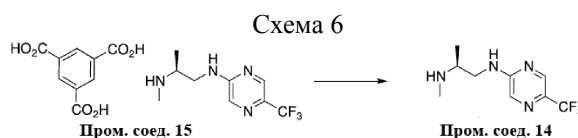
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

Получение соли 1,3,5-бензолтрикарбоновой кислоты и (2S)-N²-метил-N¹-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-1,2-диамина (пром. соед. 15)

К перемешиваемому раствору бензол-1,3,5-трикарбоновой кислоты (71 г, 342 ммоль) в этаноле (1600 мл) при 50°C добавляли раствор пром. соед. 14 (80 г, 342 ммоль) в этаноле (800 мл). Полученный в результате раствор нагревали до 65-70°C, затем перемешивали при данной температуре в течение 3 ч и при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали до объема примерно 800 мл, добавляли трет-ВМЕ (2000 мл) и полученную в результате суспензию интенсивно перемешивали в течение 16 ч. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью трет-ВМЕ (2×800 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (123 г).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (s, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Получение (2S)-N²-метил-N¹-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)пропан-1,2-диамина (пром. соед. 14, схема 6)



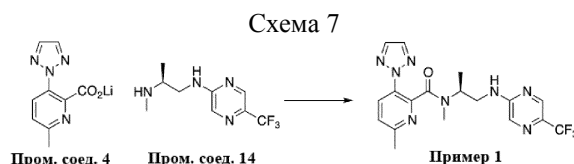
К белой перемешиваемой суспензии пром. соед. 15 (10,6 г, 23,8 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли раствор карбоната калия (9,9 г, 71 ммоль) в воде (75 мл). Полученную в результате двухфазную смесь интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Органическую фазу собирали, а водную промывали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (4,69 г).

Получение 2-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (пром. соед. 1, схема 1)

Пром. соед. 1 можно получить с применением способа, описанного на схеме 1, но с использованием 0,5 экв. порошкообразной меди.

Пром. соед. 1 можно получить с применением способа, описанного на схеме 1, но с использованием 2 экв. карбоната калия.

Получение N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид (пример 1, схема 7)



К перемешиваемой суспензии пром. соед. 4 (420 г, 1999 ммоль) в EtOAc (4200 мл) в атмосфере азота добавляли тионилхлорид (438 мл, 5997 ммоль) в течение 5 мин.

Температуру реакции увеличивали до 65°C и смесь перемешивали в течение 3 ч при данной температуре. Добавляли дополнительное количество тионилхлорида (73 мл, 999 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество тионилхлорида (73 мл, 1000 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, добавляли EtOAc (4200 мл) и способ повторяли. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc (8000 мл) и охлаждали до 0-5°C в атмосфере азота. Раствор триэтиламина (557 мл, 3998 ммоль) в EtOAc (800 мл) по каплям добавляли с последующим добавлением частями раствора пром. соед. 14 (468 г, 1999 ммоль) в EtOAc (3200 мл), поддерживая температуру реакции при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду (6300 мл) и двухфазную смесь фильтровали через слой целита. Органическую фазу собирали, промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (6300 мл) и воды (3000 мл). К органическим экстрактам добавляли уголь (43 г) и полученную в результате черную суспензию перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Уголь удаляли посредством фильтрации через слой целита и фильтрат концентрировали до объема приблизительно 2100 мл. Концентрированный раствор обрабатывали с помощью EtOAc (2100 мл), воды (1100 мл) и гептана (11000 мл) и полученную в результате суспензию нагревали до 70°C. Добавляли дополнительное количество EtOAc (1600 мл) до достижения полного растворения. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, дважды промывали с помощью гептана (4200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (480 г).

Биологические анализы

Величину, характеризующую антагонизм в отношении рецепторов орексина, измеряли для каждого соединения из примеров с применением по меньшей мере одной из следующих процедур. Величина, характеризующая антагонизм, представлена в виде pIC₅₀, где pIC₅₀ = -log₁₀(IC₅₀), и где IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения из примеров, необходимую для ингибирования ответа агониста на 50%. Данные значения могут изменяться в зависимости от ежедневного выполнения клеточного анализа. Отклонения такого типа известны специалистам в данной области техники. Все сообщаемые значения представляют собой результат экспериментов в по меньшей мере четырех повторностях. Значения для O×2 сообщали только на основании кривых зависимости доза-эффект, для которых наивысшая концентрация составляла по меньшей мере 10 мкМ.

Анализ FLIPR антагонистов O×1 и O×2

Тестируемые соединения получали в виде 20 мМ исходных растворов в DMSO, затем серийно разбавляли с полулогарифмическим шагом с помощью DMSO до определенных концентраций с последующим разбавлением аналитическим буфером (HBSS Gibco, 14065-049), содержащим 20 мМ HEPES (Gibco, 15630-56), 2,5 мМ пробенецида; 0,1% (вес./об.) pluronic F127 (Sigma, P2443) и доведенным до pH 7,4 до наивысшей конечной анализируемой концентрации 1 мкМ или 10 мкМ в зависимости от эффективности в отношении указанного рецептора OX человека.

Клетки CHO, экспрессирующие рецептор OX₁ человека или OX₂ человека, высевали в 384-луночные планшеты CellBIND с черным прозрачным дном при плотности посева 10000 клеток/75 мкл среды для выращивания. Засеянные клетками планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере дополненного 5% CO₂ воздуха в течение ночи.

На следующий день среду удаляли и заменяли на 30 мкл/луночка буфера для внесения клеток (содержимое флакона из набора Calcium 5 солибилизировали в 20 мл буфера для анализа) и клетки инкубировали в течение 1 ч при 37°C. Серийно разбавленные тестируемые соединения (10 мкл/луночка) добавляли в планшет с клетками с помощью FLIPR Tetra и за добавлением наблюдали в течение 5 мин с помощью прибора. Затем планшет с клетками вынимали и инкубировали в течение дополнительных 25 мин в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37°C, после чего помещали назад в FLIPR Tetra. Наконец, 10 мкл орексина А в буфере для анализа +0,1% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина распределяли с помощью FLIPR Tetra при концентрации EC₇₅, определенной для каждого рецептора в день проведения анализа. Флуоресценцию измеряли при значениях длины волны возбуждения и излучения 485 нм и 525 нм соответственно и данные анализировали с применением GraphPad Prism для значения EC₇₅ орексина А и Arplus для определения значения pIC₅₀ для каждого тестируемого соединения. Применяли установленные критерии QC (значение z и эффективность фармакологических эталонных соединений) для определения планшета как несоответствующего или соответствующего требованиям для занесения в базу

данных.

Все сообщаемые значения представляют собой результат по меньшей мере четырех повторностей.

Значения для O×2 сообщали только на основании кривых зависимости доза-эффект, для которых наивысшая концентрация составляла по меньшей мере 10 мкМ.

Анализ радиолигандного связывания рецептора орексина-1

Клеточные мембраны получали от линии клеток СНО, экспрессирующей рецептор OX₁ человека. Собранные клеточные осадки гомогенизировали в охлажденном на льду буфере (15 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 2 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, смесь ингибиторов протеаз Sigma) и центрифугировали при 41000 д в течение 20 мин при 4°C. После сливания надосадочных жидкостей осадки ресуспендировали в вышеупомянутом буфере с последующей гомогенизацией и еще одним центрифугированием. Полученные осадки ресуспендировали в охлажденном на льду буфере, содержащем 75 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 12,5 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, 250 мМ сахарозы и смесь ингибиторов протеаз (Sigma). После количественного определения белка с помощью набора для анализа белков Pierce с применением BSA в качестве стандарта мембранные гомогенаты разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C до дальнейшего применения.

Уровни экспрессии рецептора OX₁ (Bmax) определяли с помощью насыщающего связывания, и Kd радиолиганда [³H]SB674042 определяли с помощью кинетических закономерностей ассоциации и диссоциации. Данные анализа радиолигандного связывания обрабатывали с применением Graph Pad Prism. Устойчивого состояния связывания достигали после 90 мин. инкубации при комнатной температуре.

В экспериментах по конкурентному связыванию 1 нМ [3H]-SB674042 инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин с 1,5 мкг мембранного белка и возрастающими концентрациями замещающих соединений в буфере для связывания (25 мМ HEPES, pH 7,3, 1 мМ CaCl₂, 5 мМ MgCl₂, 0,1% (вес./об.) BSA и 0,02% (вес./об.) плюрониловой кислоты) в общем объеме для анализа 200 мкл. Реакции останавливали посредством быстрой фильтрации на фильтрах GF/B, которые предварительно пропитывали с помощью 0,5% PEI. После высушивания фильтра добавляли 30 мкл/лунка Microscint 0 и измеряли радиоактивность на счетчике Microbeta (Perkin-Elmer). Данные обработали с применением Graph Pad Prism. Концентрацию, обеспечивающую 50% ингибирование (IC50), полученную в экспериментах по конкурентному связыванию с применением анализа нелинейной регрессии, подогнанной к модели одного участка связывания, преобразовывали в K_i с помощью уравнения Ченга-Прусова: $K_i = IC50 / [1 + ([L]/K_d)]$, где [L] представляет собой концентрацию лиганда и K_d представляет собой равновесную константу диссоциации (Cheng and Prusoff, 1973).

Анализ радиолигандного связывания рецептора орексина-2

Клеточные мембраны получали от линии клеток СНО, экспрессирующей рецептор O×2 человека. Собранные клеточные осадки гомогенизировали в охлажденном на льду буфере (15 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 2 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, смесь ингибиторов протеаз Sigma FAST TM) и центрифугировали при 45000 об./мин в течение 30 мин при 4°C. После сливания надосадочных жидкостей осадки ресуспендировали в вышеупомянутом буфере с последующей гомогенизацией и еще одним центрифугированием. Полученные осадки ресуспендировали в охлажденном на льду буфере, содержащем 75 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 12,5 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, 250 мМ сахарозы и смесь ингибиторов протеаз Sigma FAST TM. После количественного определения белка с помощью набора для анализа белков Pierce с применением BSA в качестве стандарта мембранные гомогенаты разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C до дальнейшего применения.

Уровни экспрессии рецептора O×2 (Bmax) определяли с помощью насыщающего связывания и Kd радиолиганда [³H]EMPA определяли с помощью кинетических закономерностей ассоциации и диссоциации. Данные анализа радиолигандного связывания обрабатывали с применением Graph Pad Prism. Устойчивого состояния связывания достигали после 60 мин инкубации при комнатной температуре.

В экспериментах по конкурентному связыванию 2 нМ [3H]-EMPA инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин с 4 мкг мембранного белка и возрастающими концентрациями замещающих соединений в буфере для связывания (25 мМ HEPES, pH 7,4, 1 мМ CaCl₂, 5 мМ MgCl₂, 0,5% (вес./об.) BSA и 0,05% (вес./об.) плюрониловой кислоты) в общем объеме для анализа 200 мкл. Реакции останавливали посредством быстрой фильтрации на фильтрах GF/B, которые предварительно пропитывали с помощью 0,5% PEI. После высушивания фильтра добавляли 30 мкл/лунка Microscint 0 и измеряли радиоактивность на счетчике Microbeta (Perkin-Elmer). Данные обработали с применением Graph Pad Prism. Концентрацию, обеспечивающую 50% ингибирование (IC50), полученную в экспериментах по конкурентному связыванию с применением анализа нелинейной регрессии, подогнанной к модели одного участка связывания, преобразовывали в K_i с помощью уравнения Ченга-Прусова: $K_i = IC50 / [1 + ([L]/K_d)]$, где [L] представляет собой концентрацию лиганда, и K_d представляет собой равновесную константу диссоциации (Cheng and Prusoff, 1973).

	Пример 1	Пример 2
pIC ₅₀ hOX1	9,1	8,9
pIC ₅₀ hOX2	6,0	5,7
pKi hOX1	9,0	8,8
pKi hOX2	6,6	6,1

Кинетические закономерности конкурентного связывания (анализ Мотульски и Махан)

Определение характеристик примеров согласно Мотульски и Махан проводили, как описано в Faedo et al., European Journal of Pharmacology 692(2012), p.1-9, со следующими модификациями.

Эксперимент по связыванию с целью определения константы ассоциации начинали путем добавления в разные моменты времени мембран, экспрессирующих рецептор орексина-1 человека, в буфер для инкубации, содержащий 1 нМ [³H]SB674042. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ SB674042. Константу ассоциации радиолиганда к рецептору орексина определяли, как описано для эксперимента по определению кинетических закономерностей, в присутствии конкурирующих тестируемых соединений. Конкурирующие тестируемые соединения анализировали при трех концентрациях, соответствующих 3-, 10- и 30-кратной определенной Ki. Для исследования кинетической закономерности связывания рецептора орексина-2 человека применяли способ, описанный для рецептора орексина-1, с модификациями, заключающимися в том, что мембраны, экспрессирующие рецептор орексина-2 человека, инкубировали в буфере, содержащем 1 нМ [3H]EMPA, и неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ АСТ-078573.

Результаты для рецептора орексина-1

	pKi (М и М)	K _{ассоц.} (М-1 мин.-1)	K _{диссоц.} (мин.-1)	T _{1/2} (мин.)	tR (мин.)
Пример 1 ^a	9,5	7,82E+06	0,003	248	357
Пример 1 ^b	9,1	8,77E+06	0,007	104	150
Пример 1 ^c	9,3	8,39E+06	0,005	170	245
Пример 2 ^a	8,6	4,52E+06	0,010	67	96
Пример 2 ^d	8,6	4,68E+06	0,011	60	87
Пример 2 ^e	8,6	4,57E+06	0,011	65	93

^a Среднее значение, полученное из изначальных результатов с применением соединения из примера 1 и примера 2 (n=2)

^b Среднее значение, полученное из результатов дополнительного теста, полученных с применением соединения из примера 1 (n=3)

^c Среднее значение всех результатов, полученных с применением соединения из примера 1 (n=5)

^d Результат дополнительного теста, полученный с применением соединения из примера 2 (n=1)

^e Среднее значение всех результатов, полученных с применением соединения из примера 2 (n=3)

Результаты для рецептора орексина-2

	pKi (М и М)	K _{ассоц.} (М-1 мин.-1)	K _{диссоц.} (мин.-1)	T _{1/2} (мин.)	tR (мин.)
Пример 1	6,5	6,46E+05	0,211	4,1	5,9
Пример 2	5,8	1,10E+05	0,179	4,3	6,2

Результаты исследований в отношении рецептора орексина-2 представляют собой среднее значение по результатам 3 исследований (n=3) для обоих приведенных в качестве примера соединений.

Ссылочные материалы

1. De Lecea, L. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322.
2. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-85. Источник <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491897>.
3. Lee, J.-H., Bang, E., Chae, K.-J., Kim, J.-Y., Lee, D. W., & Lee, W. (1999). Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *European Journal of Biochemistry*, 266(3), 831-839. doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00911.x.
4. Peyron, C., Tighe, D. K., Van den Pol, A. N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.*, 18(23), 9996-10015. Источник <http://www.jneurosci.org/content/18/23/9996.long>.
5. Van den Pol, A. N., Gao, X.-B., Obrietan, K., Kilduff, T. S., & Belousov, A. B. (1998). Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin. *J. Neurosci.*, 18(19), 7962-7971. Источник <http://www.jneurosci.org/content/18/19/7962.long>.
6. Boss, C., Brisbare-Roch, C., & Jenck, F. (2009). Biomedical application of orexin/hypocretin receptor ligands in neuroscience. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(4), 891-903. doi:10.1021/jm801296d.
7. Brisbare-Roch, C., Dingemans, J., Koberstein, R., Hoever, P., Aissaoui, H., Flores, S., Mueller, C., et al. (2007). Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*, 13(2), 150-5. doi:10.1038/nm1544.
8. Urbańska, A., Sokółowska, P., Woldan-Tambor, A., Biegańska, K., Brix, B., Jöhren, O., Namiecińska, M., et al. (2012). Orexins/hypocretins acting at Gi protein-coupled OX 2 receptors inhibit cyclic AMP synthesis in the primary neuronal cultures. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 46(1), 10-7. doi:10.1007/s12031-011-9526-2.
9. Matsuki, T., & Sakurai, T. (2008). Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 46, 27-55. doi:10.1007/400_2007_047.
10. Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J. A., et al. (1999). Narcolepsy in orexin Knockout Mice. *Molecular Genetics of Sleep Regulation. Cell*, 98(4), 437-451. doi:10.1016/S0092-8674(00)81973-X.
11. Mieda, M. (2002). Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(3), 339-345. doi:10.1016/S0959-4388(02)00331-8.
12. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., et al. (1999). The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98(3), 365-376. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0.
13. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevsimalova, S., Lammers, G. J., Vankova, J., Okun, M., et al. (2001). Low

cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 50(3), 381-8. Источник <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558795>.

14. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991-7. doi:10.1038/79690.

15. Gatfield, J., Brisbare-Roch, C., Jenck, F., & Boss, C. (2010). Orexin receptor antagonists: a new concept in CNS disorders? *ChemMedChem*, 5(8), 1197-214. doi:10.1002/cmdc.201000132.

16. Herring, W. J., Snyder, E., Budd, K., Hutzelmann, J., Snavelly, D., Liu, K., Lines, C., et al. (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79(23), 2265-74. doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee.

17. Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., Tokita, S., Williams, S. C., Kisanuki, Y. Y., Marcus, J. N., et al. (2003). Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice. *Neuron*, 38(5), 715-730. doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1.

18. Hoeber, P., Dorffner, G., Beneš, H., Penzel, T., Danker-Hopfe, H., Barbanoj, M. J., Pillar, G., et al. (2012). Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(6), 975-85. doi:10.1038/clpt.2011.370.

19. Bernardis, L. L., & Bellinger, L. L. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: Neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(2), 141-193. doi:10.1016/S0149-7634(05)80149-6.

20. Haynes, A. C., Jackson, B., Overend, P., Buckingham, R. E., Wilson, S., Tadayyon, M., & Arch, J. R. (1999). Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the

orexins on feeding in the rat. *Peptides*, 20(9), 1099-1105. doi:10.1016/S0196-9781(99)00105-9.

21. Yamada, H., Okumura, T., Motomura, W., Kobayashi, Y., & Kohgo, Y. (2000). Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 267(2), 527-31. doi:10.1006/bbrc.1999.1998.

22. Rodgers, R. J., Halford, J. C. G., Nunes de Souza, R. L., Canto de Souza, A. L., Piper, D. C., Arch, J. R. S., Upton, N., et al. (2001). SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *European Journal of Neuroscience*, 13(7), 1444-1452. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x.

23. Piccoli, L., Vittoria, M., Di, M., Cifani, C., Costantini, V. J. A., Massagrande, M., Montanari, D., et al. (2012). Role of Orexin-1 Receptor Mechanisms on Compulsive Food Consumption in a Model of Binge Eating in Female Rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 1999-2011. doi:10.1038/npp.2012.48.

24. López, M., Seoane, L., García, M. C., Lago, F., Casanueva, F. F., Señarís, R., & Diéguez, C. (2000). Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(1), 41-5. doi:10.1006/bbrc.2000.2245.

25. Pizza, F., Magnani, M., Indrio, C., & Plazzi, G. (2013). The Hypocretin System and Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(2), 433. doi:10.1007/s11920-013-0433-9.

26. Von der Goltz, C., Koopmann, A., Dinter, C., Richter, A., Grosshans, M., Fink, T., ... Kiefer, F. (2011). Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Hormones and Behavior*, 60(5), 644-50. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.017.

27. Johnson, P. L., Truitt, W., Fitz, S. D., Minick, P. E., Dietrich, A., Sanghani, S., ... Shekhar, A. (2009). A key role for

orexin in panic anxiety. *Nature Medicine*, 16(1), 111-115. doi:10.1038/nm.2075.

28. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071.

29. Boutrel, B., Kenny, P. J., Specio, S. E., Martin-Fardon, R., Markou, A., Koob, G. F., & de Lecea, L. (2005). Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19168-73. doi:10.1073/pnas.0507480102.

30. Lawrence, A. J., Cowen, M. S., Yang, H.-J., Chen, F., & Oldfield, B. (2006). The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *British Journal of Pharmacology*, 148(6), 752-9. doi:10.1038/sj.bjpp.0706789.

31. Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (2006). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neurosciences*, 29(10), 571-7. doi:10.1016/j.tins.2006.08.002.

32. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071.

33. Hollander, J.A., Lu, Q., Cameron, M.D., Kamenecka, T.M. & Kenny P.J. (2008). Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *PNAS*, 105(49), 19480-19485.

34. LeSage, M.G., Perry, J.L., Kotz, C.M., Shelley, D. & Corrigall, W.A. (2010). Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA. *Psychopharmacology*, 209, 203-212.

35. Plaza-Zabala, A., Martin-García, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. (2010). Hypocretins regulate the anxiogenic-like effects of nicotine and induce reinstatement of nicotine-seeking behaviour. *J Neurosci.*, 30(6), 2300-2310.

36. Plaza-Zabala, A., Martin-García, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. (2013). A role for Hypocretin/Orexin Receptor-1 in Cue-Induced Reinstatement of Nicotine-seeking behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1724-1736.

37. Swinney, D.C. (2009). The role of binding kinetics in therapeutically useful drug action. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 12(1):31-9.

38. Tummino, P.J., Copeland, R.A. (2008). Residence time of receptor-ligand complexes and its effect on biological function. *Biochemistry*. 47(20):5481-92.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из
N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид и
N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид;
или их фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, которое представляет собой
N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п.1, которое представляет собой N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(2S)-1-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}пропан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемая соль.
4. Фармацевтическая композиция для ингибирования рецептора орексина-1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3 для лечения психических расстройств; когнитивных расстройств; тревожных расстройств; расстройств настроения; зависимости; расстройств приема пищи; расстройств сна; расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте; синдрома беспокойных ног; боли; остеопороза и нейродегенеративных расстройств.

6. Применение по п.5, где психическое расстройство представляет собой шизофрению, психоз или шизоаффективное расстройство; когнитивное расстройство представляет собой деменцию; тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, острое стрессовое расстройство, социальное тревожное расстройство, фобии, в том числе агорафобию, обсессивно-компульсивное расстройство, трихотилломанию или телесное дисморфическое расстройство; расстройство настроения представляет собой депрессивное расстройство, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, в том числе биполярное расстройство I типа и II типа, биполярную манию, биполярную депрессию; зависимость представляет собой зависимость от наркотических веществ, алкогольную зависимость, никотиновую зависимость или игровую зависимость; расстройство приема пищи представляет собой переедание, нервную булимию, нервную анорексию или ожирение; расстройство сна представляет собой нарушение фазы быстрого сна; расстройство, обычно впервые диагностируемое в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте представляет собой синдром дефицита внимания, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Аспергера и расстройство социального поведения; боль представляет собой нейропатическую боль, в том числе боль, вызванную проведением химиотерапии, или мигрень; и нейродегенеративное расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или Альцгеймера.

7. Применение по п.6, где зависимость от наркотических веществ представляет собой зависимость от кокаина, зависимость от опиатов, зависимость от марихуаны или зависимость от рецептурных лекарственных средств.

