

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026631

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.04.28

(21) Номер заявки
201591498

(22) Дата подачи заявки
2014.03.07

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(54) АЗЕТИДИНИЛОКСИФЕНИЛПИРРОЛИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4 (PDE4)

(31) 61/778,546

(56) WO-A1-0147905

(32) 2013.03.13

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/021474

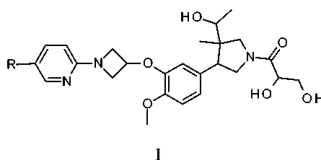
(87) WO 2014/159012 2014.10.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Денг Гари Г., Хуан Данвэнь, Одинго
Джошуа О. (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Клюкин В.А., Строкова О.В., Захарова
Н.С., Христофоров А.А. (RU)

(57) В изобретении предложены определенные азетидинилоксифенилпирролидиновые соединения, в частности соединения формулы I, где R представляет собой водород или метил, и их фармацевтические композиции. В изобретении дополнительно предложены способы применения соединения формулы I для лечения гиперактивности мочевого пузыря.



B1

026631

026631

B1

В настоящем изобретении предложены определенные азетидинилоксифенилпирролидиновые соединения, их фармацевтические композиции, способы их применения и способы их получения.

Гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) представляет собой определяемое симптоматически медицинское состояние, относящееся к симптомам частой и неотложной потребности мочеиспускания, необязательно сопровождающееся неотложным недержанием мочи. ГМП представляет собой состояние, которое нежелательным образом влияет на качество жизни и социальное функционирование примерно 17% взрослого населения. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении ГМП, множество пациентов страдает от ГМП годами, не добиваясь улучшения. Первоочередное лечение ГМП представляет собой лечение антиму斯卡риновыми лекарственными средствами, которые имеют хороший начальный ответ, но в долгосрочной перспективе пациенты перестают соблюдать схему лечения вследствие нежелательных эффектов и снижения эффективности. Остается существенная неудовлетворенная потребность в безопасных и эффективных способах лечения ГМП.

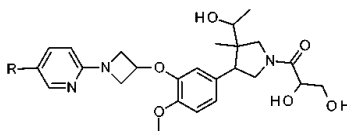
Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) являются важными вторичными мессенджерами, которые модулируют сокращение гладкой мускулатуры. Фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (PDE) гидролизуют циклические нуклеотиды и являются важными для регуляции уровня и продолжительности действия циклических нуклеотидов внутри клеток. Соединения, ингибирующие PDE, повышают клеточный уровень циклических нуклеотидов и тем самым обеспечивают расслабление множества типов гладкой мускулатуры. В предыдущих исследованиях было показано, что расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря, главным образом, опосредовано агентами, повышающими уровень цАМФ. Фосфодиэстераза 4 (PDE4) является специфичной в отношении цАМФ и обильно экспрессируется в мочевом пузыре. Таким образом, было показано, что PDE4 задействована в контроле тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря *in vitro* в животных моделях с гиперактивностью мочевого пузыря (Kaiho, Y. et al. *BJU International*, 2008, 101(5), 615-620).

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (PDE4) и демонстрируют селективность в отношении PDE4. Поэтому полагают, что соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения состояний, в которых задействована PDE4, таких как гиперактивность мочевого пузыря, включая ослабление родственных симптомов, таких как частая и неотложная потребность мочеиспускания.

В публикации международной заявки WO 01/47905 раскрыты определенные производные соединения пирролидина, в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы, в частности PDE4, и указано, что соединения подходят для лечения ряда заболеваний, включая астму.

В настоящем изобретении предложены новые соединения, представляющие собой ингибиторы PDE4 и, таким образом, подходящие для лечения гиперактивности мочевого пузыря и других нарушений. Предложенные соединения удовлетворяют потребность в безопасных и эффективных способах лечения состояний, связанных с PDE4, таких как гиперактивность мочевого пузыря.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы I



I

где R представляет собой водород или метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Частным соединением формулы I является соединение, где R представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Частным соединением формулы I является (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-[[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диол или его фармацевтически приемлемая соль.

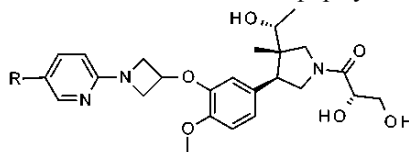
Кроме того в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. В частном варианте реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более других терапевтических агентов, таких как тадалафил. Таким образом, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая первый компонент, представляющий собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и второй компонент, представляющий собой тадалафил, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения гиперактивности мочевого пузыря.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гиперактивности мочевого пузыря.

Частным соединением формулы I является соединение формулы Ia



Ia

где R представляет собой водород или метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Частным соединением формулы Ia является соединение, где R представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Частным соединением формулы Ia является (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-{[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси}фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диол или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли. В частном варианте реализации изобретения предложен способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества первого компонента, представляющего собой соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с эффективным количеством второго компонента, представляющего собой тадалафил.

Кроме того в изобретении предложен способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-{[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси}фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством тадалафила.

Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров. Варианты реализации настоящего изобретения включают все энантиомеры, диастереомеры и их смеси. Предпочтительными вариантами реализации являются отдельные диастереомеры, более предпочтительными вариантами реализации являются отдельные энантиомеры.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения кислот, которые существуют в сочетании с основной частью соединения формулы I. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные, например, в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, которые известны специалистам в данной области техники. В дополнение к фармацевтически приемлемым солям изобретение включает и другие соли. Они могут выступать в качестве промежуточных соединений при очистке соединений или при получении других фармацевтически приемлемых солей или подходят для идентификации, определения характеристик или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Используемый в настоящем описании термин "пациент" относится к теплокровному животному, такому как млекопитающее, и включает человека. Предпочтительным пациентом является человек.

Также подразумевается, что специалисты в данной области техники могут лечить гиперактивность мочевого пузыря путем введения пациенту, у которого наблюдаются симптомы, эффективного количества соединения формулы I. Таким образом, подразумевается, что термины "лечение" и "лечить" относятся ко всем процессам, при которых может происходить замедление, прерывание, блокада, контролирование или прекращение прогрессирования существующего нарушения и/или его симптомов, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов.

Также подразумевается, что специалисты в данной области техники могут лечить гиперактивность мочевого пузыря путем введения пациенту, подверженному риску появления симптомов в будущем, эффективного количества соединения формулы I, и предполагается, что способ включает профилактическое лечение указанного заболевания. Используемый в настоящем описании термин "эффективное количество" соединения формулы I относится к количеству, т.е. дозировке, которая является эффективной для лечения нарушения, такого как гиперактивность мочевого пузыря, описанная в настоящем документе. Штатный диагност, как специалист в данной области техники, может легко определять эффективное количество при помощи традиционных способов и исследования результатов, полученных в аналогичных условиях. При определении эффективного количества или дозы соединения формулы I рассматривают ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вводимое соединение формулы I; совместное введение других агентов, если их используют; вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; степень поражения или тяжесть нарушения, такого как гиперактивность мочевого пузыря;

ответ конкретного пациента; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему дозирования; сопутствующее применение других лекарственных средств и другие соответствующие факторы.

Соединение формулы I можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяют для лечения/предотвращения/подавления или ослабления заболеваний или состояний, для которых подходят соединения формулы I, включая гиперактивность мочевого пузыря. Указанное(ые) другое(ие) лекарственное(ые) средство(а) можно вводить путем и в количестве, которые обычно используются, включая одновременное или последовательное введение совместно с соединением формулы I. Если соединение формулы I применяют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, предпочтительной является фармацевтическая стандартная лекарственная форма, содержащая указанные другие лекарственные средства в дополнение к соединению формулы I. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают композиции, содержащие один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению формулы I. Другие активные ингредиенты, обладающие эффективностью при лечении гиперактивности мочевого пузыря, которые можно объединять с соединением формулы I и вводить по отдельности или в составе одного фармацевтического препарата, включают ингибитор PDE5, такой как тадалафил.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в виде фармацевтической композиции совместно с фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами, соотношение и природа которых определяется растворимостью и химическими свойствами, включая стабильность, выбранного соединения, выбранного способа введения и общепринятой фармацевтической практики. Несмотря на то что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными сами по себе, их также можно включать в составы и вводить в виде фармацевтически приемлемых солей для удобства кристаллизации, увеличения растворимости и т.п.

Специалисты в области получения фармацевтических составов могут легко выбирать подходящую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, нарушения или состояния, подвергающегося лечению, стадии нарушения или состояния и других существенных факторов (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Исследование ингибирования PDE4 *in vitro*.

Исследования фосфодиэстеразы проводили, по существу, согласно способу, описанному в Loughney, K., et al., J. Biol. Chem., 271, p. 796-806 (1996). Рекомбинантные белки человека PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D и PDE5 экспрессировали и выделяли из *Saccharomyces cerevisiae*, у которых отсутствовали эндогенные PDE. Ферменты фосфодиэстеразы разбавляли во льду с использованием буфера для разбавления ферментов (25 mM Tris, pH 7,5, 0,1 mM DTT, 5,0 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 5 мкМ ZnSO₄, 100 мкг/мл БСА) для обеспечения примерно 20-40% гидролиза монофосфата циклического нуклеотида (cNMP) в отсутствие ингибитора.

Маточный раствор исследуемых соединений разбавляли на рабочей станции Beckman BioMek™ 1000 для получения диапазона концентраций 4,5 log единиц с шагом 0,5 log. Концентрация ДМСО в конечной исследуемой системе составляла 2,5% для всех ферментов PDE. Конечная концентрация исследуемого соединения находилась в диапазоне от 0,03 нМ до 1 мкМ.

Исследование проводили с использованием 96-луночного планшета для микротитрования на роботизированной станции Beckman BioMek™ 1000. Каждый ряд в планшете соответствовал 10 точкам кривой зависимости доза-ответ и содержал пустую лунку (без фермента), контроль без ингибирования и ингибитор, разбавленный в диапазоне 4,5 log единиц с шагом 0,5 log. Маточные растворы, подготовленные для исследования, помещали в резервуары Biomek (вода, разбавитель ингибитора [2,5 или 10% ДМСО], 5X буфер для исследования PDE, субстрат, растворы ингибитора, растворы ферментов, нуклеотидаза змеиного яда и суспензия активированного угля). Реакцию инициировали при помощи фермента и инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Затем добавляли избыток нуклеотидазы змеиного яда *Crotalus atrox* (5 мкл/лунка) и смесь дополнительно инкубировали в течение 3 мин. Реакцию останавливали путем добавления 200 мкл суспензии активированного угля, после чего планшет центрифугировали в течение 5 мин при 750×g. Запускали программу переноса, при помощи которой удаляли 200 мкл надосадочной жидкости и помещали в новый планшет. Определяли радиоактивность фосфата счетчиком Wallac MicroBeta Plate™.

Преобразованные данные для каждой концентрации ингибитора анализировали с использованием четырех-, трех- или двухпараметровой логистической модели зависимости доза-ответ для получения значения IC₅₀. Для наборов данных, которые проявляли ингибирование при максимальной концентрации ингибитора >95%, использовали четырехпараметровую логистическую модель зависимости доза-ответ. В приведенном выше исследовании соединения согласно примерам 1 и 2 имели IC₅₀ в отношении PDE4B менее 10 нМ. Более конкретно, соединение согласно примеру 2 имело IC₅₀ в отношении PDE4B, составляющее 0,58 нМ при измерении в приведенном выше исследовании. Полученные данные указывают на то, что соединения согласно примерам 1 и 2 являются ингибиторами PDE4B.

Модель гиперактивности мочевого пузыря *in vivo*.

Действие ингибиторов PDE4 при ГМП *in vivo* исследовали на модели хронической гиперактивности мочевого пузыря у мышей, вызванной циклофосфамидом (СУР), на основании модели, описанной в Boudes et al., *NeuroUrol. Urodynam.* 2011. В типовом исследовании использовали самок мышей C57/Bl6 с массой тела примерно 20 г (Harlan Laboratories, Inc., Indianapolis, Indiana). Мышей случайным образом распределяли по группам на основании массы тела за день до начала исследования. Мышей размещали в отдельные клетки и выдерживали при 12-часовом цикле смены дня и ночи при 22°C со свободным доступом к корму (TD 2014 с 0,72% Ca и 0,61% P, 990 IU/г D3, Teklad™, Madison, WI) и воде. Животным вводили и.п. 100 мг/кг циклофосфамида (растворенного в физиологическом растворе) на 1, 3, 5 и 7 день для индуцирования хронической ГМП. Контрольной группе, в которой использовали носитель, каждый день перорально вводили носитель (ГЭЦ 1%/Tween 80 0,25%/пенотгаситель 0,05%). Всем другим группам перорально вводили 10 мг/кг тадалафила в комбинации с 0,1, 1,0 или 10,0 мг/кг исследуемого соединения ежедневно в объеме 200 мкл/мышь. На 8 день мышей размещали в камеры для сбора мочи, на дне которых размещали фильтровальную бумагу. Перед сбором мочи каждой мыши при помощи зонда вводили 1 мл воды. Собирали мочу в период от 18 до 22 ч вечера (т.е. в течение 4 ч). Во время 4-часового периода в качестве источника воды использовали гелевые чашки (DietGel™ 76A). Фильтровальную бумагу меняли каждый час. Частоту мочеиспускания и объем/мочеиспускание рассчитывали с использованием программного обеспечения Image J (NIH). Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения JMP8® (Sas, N. C.).

Через 8 дней после лечения с помощью СУР у животных развивалась ГМП, что было продемонстрировано по увеличению частоты мочеиспускания (число мочеиспусканий/4-часовой период, симуляция: 6,66±0,91, носитель: 16,5±1,65) и понижению объема/мочеиспускание (симуляция: 173,36±38,39 мл, носитель: 31,93±4,16 мл). Вся лечашая группа получала фиксированную дозу 10 мг/кг тадалафила. В указанной дозе тадалафил не оказывал значительного действия на частоту мочеиспускания или объем одного мочеиспускания. Согласно протоколу, по существу, как описано выше, соединение согласно примеру 2, которое вводили совместно с тадалафилом, значительно снижало частоту мочеиспускания зависящим от дозы образом (табл. 1). Кроме того, также наблюдали зависящее от дозы увеличение объема/мочеиспускание (табл. 2). Это показывает, что соединение согласно примеру 2 в комбинации с тадалафилом обладает активностью в животной модели гиперактивности мочевого пузыря.

Таблица 1

Способ лечения	Средняя частота мочеиспускания (кол-во/4 часа)	Среднеквадратическая ошибка	Значение p по сравнению с носителем*
Носитель	16,5	1,6583	
Пример 2 0,1 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	10	0,9587	0,0057
Пример 2 1,0 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	8,61	0,7633	0,0003
Пример 2 10,0 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	8,38	1,2049	0,0000

*p<0,05 соответствует статистической значимости;
p<0,001 соответствует высокой статистической значимости;
значения p вычисляли на основании модели ANOVA для преобразования квадратного корня числа мочеиспусканий за 4 ч;
значения p корректировали для проведения множественных сравнений с носителем с использованием теста Даннетта.

Таблица 2

Способ лечения	Средний объем/ мочеиспускание (мл)	Среднеквадратическое отклонение	Значение p по сравнению с носителем*
Носитель	31,93	4,1635	
Пример 2 0,1 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	47,30	6,3428	0,29619
Пример 2 1,0 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	77,15	5,6815	0,00003
Пример 2 10,0 мг/кг + тадалафил 10 мг/кг	81,93	10,0205	0,00007

* $p < 0,05$ соответствует статистической значимости;
 $p < 0,001$ соответствует высокой статистической значимости;
значения p вычисляли на основании модели ANOVA для логарифма объема мочеиспусканий;
значения p корректировали для проведения множественных сравнений с носителем с использованием теста Даннетта.

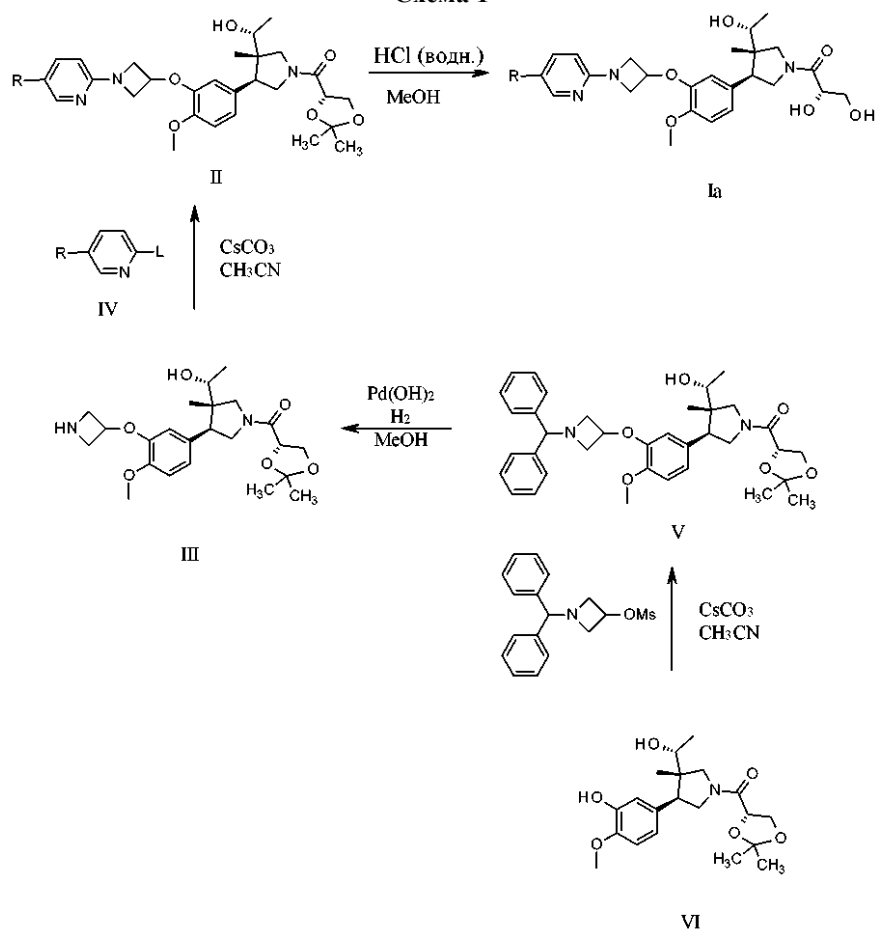
Соединения формулы I можно получать при помощи способов, известных в области химии и используемых для получения соединений с аналогичной структурой, или при помощи нового способа, описанного в настоящем документе. Способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и новые промежуточные соединения для получения соединения формулы I, которые определяют дополнительные признаки изобретения, проиллюстрированы следующими способами, где заместитель R имеет такое же значение, что определено выше, если не указано иное.

В общем случае соединения формулы Ia, где R представляет собой водород или метил, можно получать из соединения формулы II, где 1,2-диольная группа защищена подходящей группой, такой как ацетонид (схема 1). Более конкретно, соединения формулы II подвергают взаимодействию с кислотой, такой как водная хлороводородная кислота или уксусная кислота, в подходящем растворителе для получения соединения формулы Ia. Подходящие растворители включают воду, метанол и ацетонитрил. Соединение формулы II, где R представляет собой водород или метил, можно получать путем взаимодействия соединения формулы III с соединением формулы IV, где L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как фтор или хлор, в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают карбонат калия и карбонат цезия. Взаимодействие эффективно проводят в растворителе, таком как N-метил-2-пирролидон или ацетонитрил.

Соединение формулы III можно получать из соединения формулы V, где азетидинамин защищен подходящей группой, такой как дифенилметил. В частности, соединение формулы V подвергают взаимодействию с газообразным водородом в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на углеродной подложке, для получения соединения формулы III. Реакцию для удобства проводят в растворителе, таком как метанол или этанол.

Соединение формулы V можно получать путем взаимодействия соединения формулы VI с 1-(дифенилметил)азетидин-3-илметансульфонатом в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают карбонат калия и карбонат цезия. Реакцию для удобства проводят в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил.

Схема 1

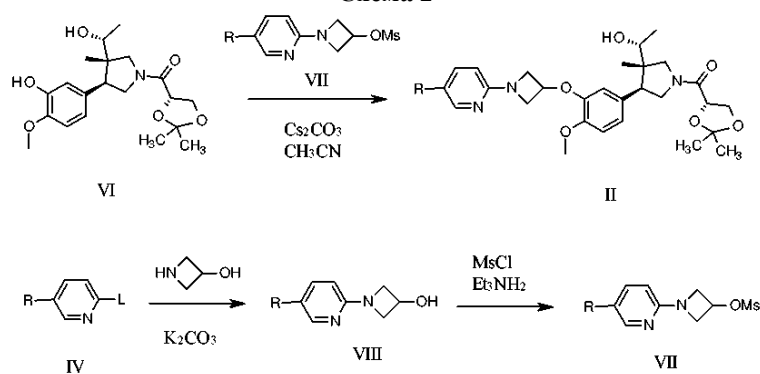


В качестве альтернативы соединение формулы II можно получать непосредственно из соединения формулы VI (схема 2). В частности, соединение формулы VI подвергают взаимодействию с соединением формулы VII, где R представляет собой водород или метил, а OMs представляет собой уходящую метансульфонильную группу, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия. Реакцию для удобства проводят в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил.

Соединение формулы VII можно получать путем взаимодействия соединения формулы VIII с метансульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин. Реакцию для удобства проводят в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид.

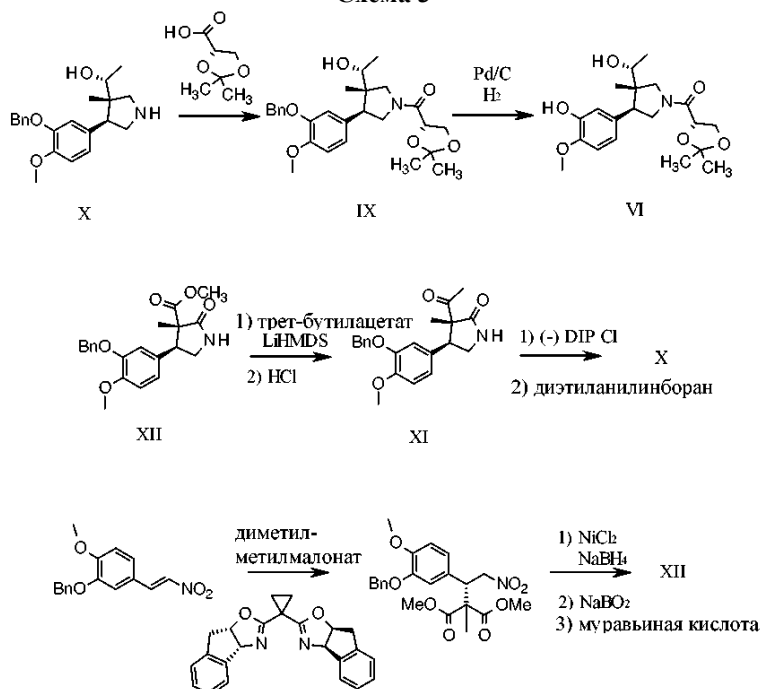
Соединение формулы VIII, где R представляет собой водород или метил, можно получать путем взаимодействия соединения формулы IV, где L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как фтор или хлор, с 3-гидроксиазетидином в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают карбонат калия. Реакцию для удобства проводят в подходящем растворителе.

Схема 2



Соединение формулы VI можно получать при помощи способов, известных специалистам в данной области техники, включая способы, предложенные в публикации международной заявки WO 01/47905, а также способы, предложенные на схеме 3 с учетом Nichols, P.J.; DeMattei, J.A.; Barnett, B.R.; LeFur, N.A.; Chuang, T.; Piscopio, A.D.; Kock, K. Org. Lett. 2006, 8, 1495-1498.

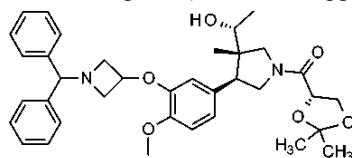
Схема 3



Согласно настоящему описанию "ДМСО" относится к диметилсульфоксиду; "Tris" относится к трис-гидроксиэтиламинометану; "DTT" относится к дитиотреитолу; "ГЭЦ" относится к гидроксиэтил-целлюлозе и "IC₅₀" относится к концентрации агента, обеспечивающей 50% от максимального ингибирующего ответа, возможного для данного агента.

Способ получения 1.

Синтез (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(3-[[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси]-4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол]

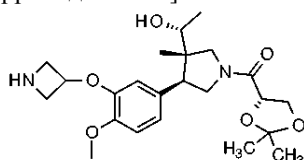


К суспензии (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол (2,0 г) и карбоната калия (1,46 г) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1-(дифенилметил)азетидин-3-илметансульфонат (2,51 г). Смесь грели при 80°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь и выливали в этилацетат (100 мл), промывали водой (40 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали фильтрат досуха. Очищали полученный остаток (силикагель, 60% этилацетат/гексаны, затем этилацетат) с получением 0,6 г титульного соединения.

МС (ИЭР+) = 601 (M+1).

Способ получения 2.

Синтез (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-[[1-(азетидин-3-ил]окси)фенил]-3-метилпирролидин-3-ил]этанол]

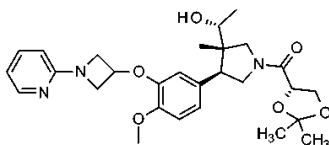


В сосуд Parr™, содержащий раствор (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(3-[[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси]-4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол (0,6 г) в метаноле (20 мл), добавляли гидроксид палладия на углеродной подложке (60 мг, 20 мас.% Pd на C в пересчете на массу сухих веществ). Суспензию гидрировали под давлением газообразного водорода 30 psig до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь фильтровали через Celite™ и выпаривали фильтрат с получением титульного соединения (0,4 г).

МС (ИЭР+) = 435 (M+1).

Способ получения 3.

Синтез (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-[[1-пиридин-2-илазетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол

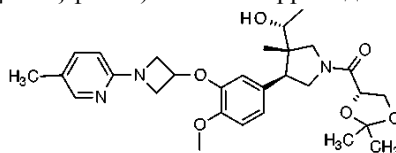


Смесь (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-[[1-(азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол (50 мг), 2-фторпиридина (11,8 мг) и карбоната калия (31,8 мг) в N-метил-2-пирролидоне (3 мл) грели при 120°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь, выливали в метиленхлорид (40 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали до 3 мл. Добавляли ацетонитрил и раствор неочищенного продукта очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (от 5 до 95% ацетонитрил/вода). Собирали соответствующие фракции и выпаривали с получением титульного соединения (22,1 мг).

МС(ИЭР+) = 512(M+1).

Способ получения 4.

Синтез (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-[[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол

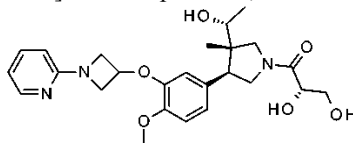


Титульное соединение получали, по существу, при помощи способа получения 3 с использованием 2-хлор-5-метилпиридина.

МС (ИЭР+) = 526 (M+1).

Пример 1.

Синтез (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-{4-метокси-3-[[1-пиридин-2-илазетидин-3-ил]окси]фенил}-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диола

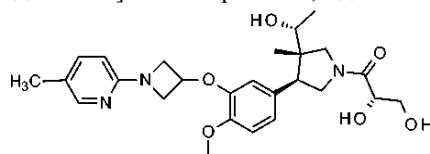


К раствору (1R)-1-[(3S,4S)-1-[[4(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]карбонил]-4-(4-метокси-3-[[1-пиридин-2-илазетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]этанол (22,1 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1,0 М водную HCl (1 мл). Перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 1,0 М водную HCl (1 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. Нейтрализовали 1,0 М водным NaOH, экстрагировали этилацетатом, сушили и выпаривали с получением титульного соединения (18,2 мг).

МС (ИЭР+) = 472 (M+1).

Пример 2.

Синтез (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-[[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диола

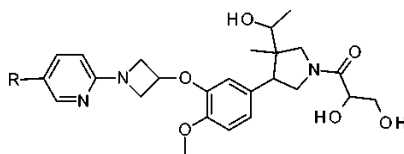


Титульное соединение получали, по существу, при помощи способа согласно примеру 1.

МС (ИЭР+) = 486 (M+1).

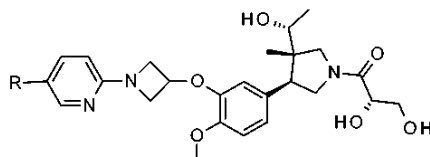
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где R представляет собой водород или метил, или его фармацевтически приемлемая соль

2. Соединение или соль по п.1 формулы



где R представляет собой водород или метил.

3. Соединение или соль по п.1 или 2, отличающееся тем, что R представляет собой метил.

4. Соединение, представляющее собой (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-[[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диол.

5. Фармацевтическая композиция для лечения гиперактивности мочевого пузыря, содержащая соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

6. Фармацевтическая композиция для лечения гиперактивности мочевого пузыря, содержащая первый компонент, представляющий собой соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй компонент, представляющий собой тадалафил, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

7. Способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством тадалафила.

9. Способ лечения гиперактивности мочевого пузыря, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-(4-метокси-3-[[1-(5-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]окси]фенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-3-оксопропан-1,2-диола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством тадалафила.

10. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли в терапии состояний, связанных с активностью фосфодиэстеразы 4 (PDE4).

11. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения гиперактивности мочевого пузыря.

