



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114911** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00

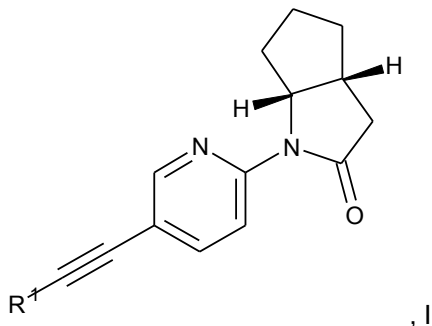
МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 00231	(72) Винахідник(и): Єшке Георг (CH), Ліндемманн Лотар (CH), Штадлер Хайнц (CH), Віейра Ерік (CH)
(22) Дата подання заявки: 12.07.2013	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 28.08.2017	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12176662.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2001/128279 A1, 20.10.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.07.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2015, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 28.08.2017, Бюл.№ 16	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2013/064747, 12.07.2013	

(54) АРИЛЕТИНІЛОВІ ПОХІДНІ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується до етинілпохідних формули I

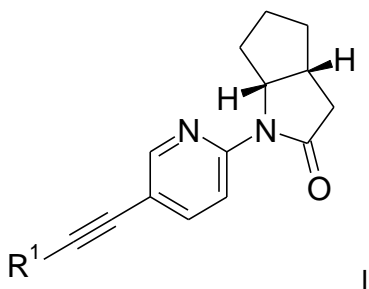


де

R¹ позначає феніл, який можливо заміщений 1-2 атомами галогену, вибраними з фтору або хлору; в енантімерно чистому вигляді або до її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. Було виявлено, що сполуки загальної формули I є алостеричними модуляторами метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 5 (mGluR5).

UA 114911 C2

Даний винахід відноситься до етиніл похідних формули I



де

R¹ позначає феніл, який можливо заміщений 1-2 атомами галогену, вибраними з фтору або хлору;

або до фармацевтично прийнятної кислотнo-адитивної солі, в енантімерно чистому вигляді з абсолютною конфігурацією, як показано у формулі I. Несподівано було виявлено, що сполуки загальної формули I є алостеричними модуляторами метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 5 (mGluR⁵), які проявляють покращені біохімічні, фізико-хімічні і фармакодинамічні властивості в порівнянні із сполуками, відомими з рівня техніки.

У центральній нервовій системі (ЦНС) передача стимулів відбувається в результаті взаємодії нейромедіатора, який посилюється нейроном, з нейрорецептором.

Глутамат є основним збуджуючим нейромедіатором в головному мозку і відіграє унікальну роль в різних функціях центральної нервової системи (ЦНС). Глутамат-залежні стимулюючі рецептори розділені на дві основні групи. Перша основна група, а саме іонотропні рецептори, утворює контрольовані лігандом іонні канали. Метаботропні рецептори глутамату (mGluR) відносяться до другої основної групи і, крім того, відносяться до сімейства G-білок зв'язаних рецепторів.

В даний час відомо вісім різних членів цих mGluR і деякі з них навіть мають підтипи. За їх гомологією послідовностей, механізмом передачі сигналу і селективності агоністів, ці вісім рецепторів можуть бути підрозділені на три підгрупи:

mGluR1 і mGluR5 належать до групи I, mGluR2 і mGluR3 відносяться до групи II, mGluR4, mGluR6, mGluR7 і mGluR8 відносяться до групи III.

Ліганди метаботропних глутаматних рецепторів, що належать до першої групи, можуть бути використані для лікування або профілактики гострих та/або хронічних неврологічних розладів, таких як психози, епілепсія, шизофренія, хвороба Альцгеймера, когнітивні розлади і порушення пам'яті, а також хронічного і гострого болю.

У зв'язку з цим, іншими свідченнями для лікування є обмежена функція мозку, викликана операціями шунтування або пересадки, погане кровопостачання головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, гіпоксія, викликана вагітністю, зупинка серця і гіпоглікемія. Також станами для лікування є ішемія, хорея Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз (ALS), склероз (TSC) туберози, недоумство, викликане СНІДОМ, травми очей, ретинопатія, ідіопатичний паркінсонізм або паркінсонізм, викликаний лікарськими засобами, а також стани, які ведуть до глутамат-дефіцитної функції, такі як, наприклад, м'язові спазми, судороги, мігрень, нетримання сечі, нікотина залежність, опіатна залежність, тривога, блювота, дискінезія і депресії.

Розладами, опосередкованими повністю або частково рецепторами mGluR5, є, наприклад, гострі, травматичні і хронічні дегенеративні процеси в нервовій системі, такі як хвороба Альцгеймера, старече недоумство, хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз і розсіяний склероз, психічні захворювання, такі як шизофренія і тривога, депресія, біль і наркотична залежність (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12 (12)).

Новим напрямком для розробки селективних модуляторів є ідентифікація сполук, які діють за алостеричним механізмом, модулюючи рецептор шляхом зв'язування з сайтом, відмінним від високо консервативного ортостеричного сайту зв'язування. Алостеричні модулятори рецепторів mGluR5 з'явилися останнім часом як новий фармацевтичний засіб, що пропонує цю привабливу альтернативу. Позитивні алостеричні модулятори були описані, наприклад, в WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199, WO2005/044797 і, зокрема, WO2011/128279, а також в Molecular Pharmacology, 40, 333 - 336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 313, No. 1, 199-206, 2005; Nature, 480 (7375), 63-68, 2012;

Розкриті в рівні техніки модулятори є позитивними алостеричними модуляторами. Вони є сполуками, які безпосередньо не активують рецептори самі по собі, але значно підсилюють стимульовану агоністом відповідь, збільшуючи силу і максимум ефективності. Зв'язування цих

сполук збільшує спорідненість агоністів глутаматних сайтів на їх позаклітинному N-кінцевому зв'язуючому сайті. Аlostерична модуляція є, таким чином, привабливим механізмом для розширення відповідної фізіологічної активації рецептора. Існує нестача вибіркового аlostеричних модулаторів рецепторів mGluR5. Звичайні модулатори mGluR5 рецепторів як правило не володіють безпекою лікарського засобу, що приводить до більшої кількості побічних ефектів лікарського засобу. Таким чином, існує потреба в сполуках, які б не мали ці недоліки і які були б ефективними селективними аlostеричними модулаторами mGluR5 рецепторів. Даний винахід вирішує цю задачу, як показано далі:

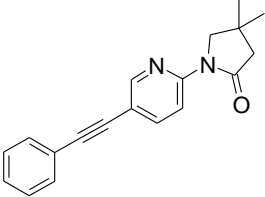
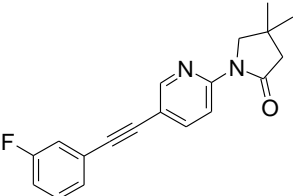
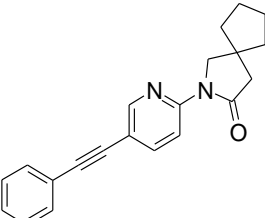
Порівняння сполук за даним винаходом і аналогічних сполук, відомих з рівня техніки:

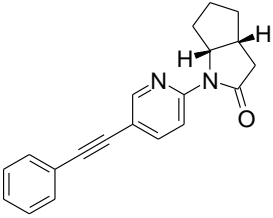
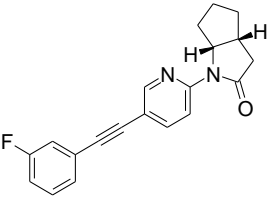
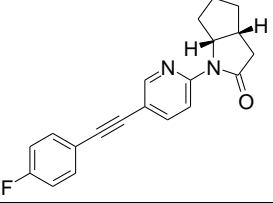
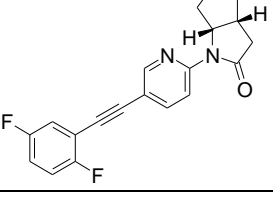
Структурно схожі сполуки, відомі з рівня техніки, розкриті в WO2011128279 (= Посилання 1, Hoffmann-La Roche) і найбільш близьких за структурою сполук цього патенту (приклади 13, 40 і 59) показані для порівняння.

Порівняння сполук за даним винаходом і референсних сполук Прикладів 13, 40 і 59:

Всі сполуки даного винаходу мають аналогічну ефективність в порівнянні з референсними сполуками. Крім того, всі вони показують максимальну ефективність значно нижче 60% в порівнянні з найбільш високими значеннями референсних сполук (вище 80%), яка є критерієм по відношенню до проблем перенесення позитивних аlostеричних модулаторів mGluR5. Сполуки з високими значеннями максимальної ефективності вище 60% проявляють важкі побічні ефекти, пов'язані з ЦНС, після перорального прийому (конвульсії) в дозах, близьких до таких, при яких спостерігається необхідний терапевтичний ефект (вузьке терапевтичне вікно). Сполуки з максимальною ефективністю нижче 60% добре переносяться при дозах, які можуть бути в 30 - 1000 разів вище, ніж терапевтична доза, при цьому зберігаючи свої необхідні терапевтичні ефекти. Загалом, сполуки даного винаходу, таким чином, мають очевидну перевагу відносно безпеки лікарських засобів, завдяки їх значенням максимальної ефективності нижче 60%, яка корелює з відсутністю несприятливих важких побічних ефектів на ЦНС в порівнянні із структурно близькими сполуками попереднього рівня техніки.

Список прикладів:

Приклад	Структура	EC ₅₀ (нМ) mGlu5 PAM	Ефективність [%]
Посилання 1 Приклад 13		37	129
Посилання 1 Приклад 40		15	100
Посилання 1 Приклад 59		16	81

1		10	45
2		10	48
3		10	44
4		8	19

Сполуки формули I відрізняються наявністю цінних терапевтичних властивостей. Вони можуть застосовуватися для лікування або профілактики розладів, пов'язаних з алостеричними модуляторами mGluR5 рецепторів.

Найбільш переважними свідченнями для сполук, які є алостеричними модуляторами, є шизофренія і процеси пізнання.

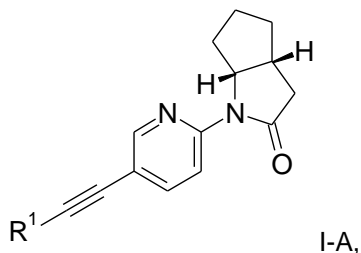
Даний винахід відноситься до сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, до цих сполук як фармацевтично активних речовин, до способів їх одержання, а також до їх застосування для лікування або профілактики порушень, що асоціюються з алостеричними модуляторами mGluR5 рецепторів, таких як шизофренія і порушення пізнавальної здатності, а також до фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули I.

Наступні визначення загальних термінів, що використовуються в даному описі, застосовуються незалежно від того, чи використовуються терміни окремо або в комбінації.

Термін "галоген", як тут використовується, означає хлор або фтор.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" або "фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль" включає солі з неорганічними і органічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, янтарна кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і т. п.

Одним з втілень даного винаходу є сполуки формули I-A



де
R¹ позначає феніл, який можливо заміщений 1-2 атомами фтору;

або їх фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль, в енантімерно чистому вигляді з абсолютною конфігурацією, як показано у формулі I.

Сполуки формули I-A є наступними:

(3aR,6aR)-1-(5-(фенілетиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он

5 (3aR,6aR)-1-(5-((3-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он

(3aR,6aR)-1-(5-((4-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он

або

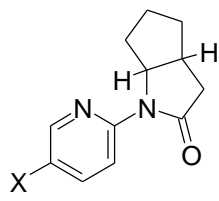
(3aR,6aR)-1-(5-((2,5-дифторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он.

10 Одержання сполук формули I за даним винаходом може проводитися послідовним або конвергентним синтезом. Синтези сполук за винаходом показані на наведених нижче схемах 1-2. Навички, необхідні для проведення реакцій і очищення одержаних продуктів, відомі фахівцям в даній області. Заступники та індекси, використовувані в наступному описі методик, мають значення, вказані тут раніше.

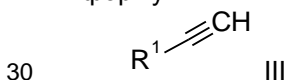
15 Сполуки формули I можуть бути одержані способами, наведеними нижче, способами, наведеними в прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакції для окремих стадій реакції відомі фахівцям в даній області. Послідовність реакцій не обмежується такою, яка зображена на схемах, проте, залежно від початкових матеріалів та їх реакційної здатності, послідовність стадій реакції можуть бути вільно змінені. Початкові речовини є або комерційно доступними, або можуть бути одержані способами, аналогічними способам, приведеним нижче, 20 способами, описаними в посиланнях, приведених в описі або в прикладах, або способами, відомими в даній області техніки.

Дані сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані способами, відомими з рівня техніки, наприклад, різними варіантами способу, описаного нижче, який включає

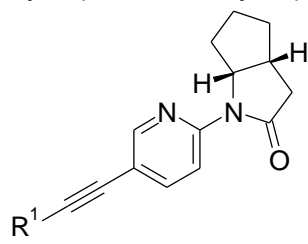
25 а) взаємодію сполуки формули II



де X позначає атом галогену, вибраний з броду або йоду, і де сполука формули II є рацемічною сумішшю, або в енантімерно чистому вигляді, з відповідним арил-ацетиленом формули III

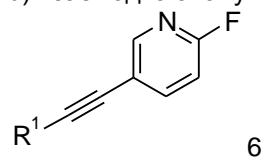


з утворенням сполуки формули I

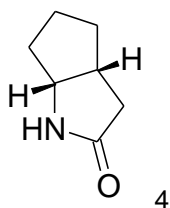


35 де заступники такі, як описано вище, або, якщо необхідно, перетворення одержаних сполук на фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі або

b) взаємодію сполуки формули

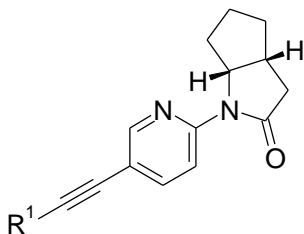


із сполукою формули



4

до сполуки формули

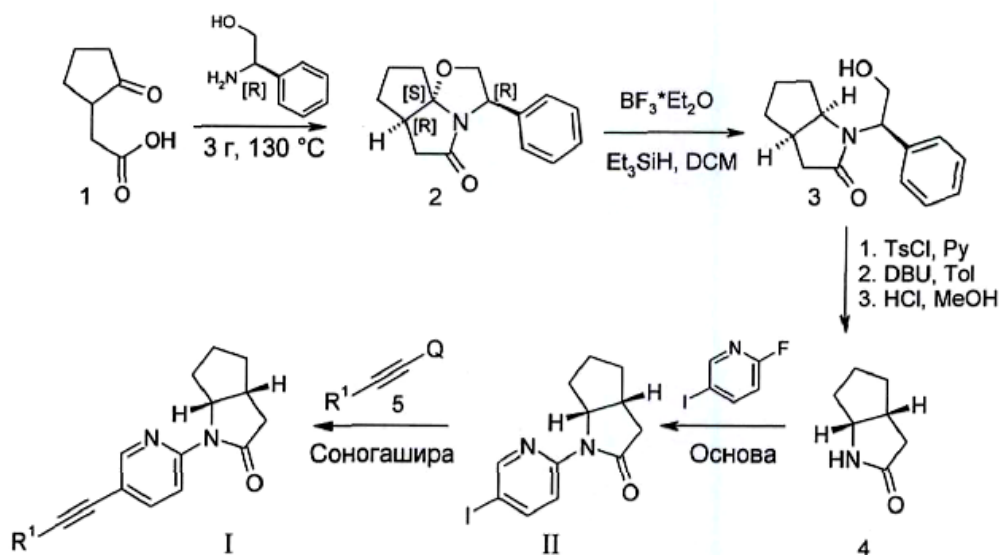


I

де заступники описані в пункті 1, або якщо необхідно, перетворення одержаних сполук на фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі.

Одержання сполук формули I додатково детальніше описано на схемах 1 і 2 та в прикладах 1 -4.

Схема 1



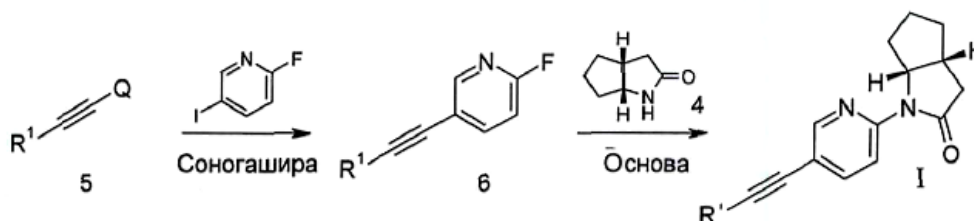
Галопіридинова сполука формули II може бути одержана за допомогою каталізованої основою реакції відповідного дигалогенованого піридину, такого як 2-фтор-5-йод-піридин і відповідної біциклічної сечовини формули 4 (схема 1). Сполука формули 4 може бути одержана з використанням в якості початкової речовини рацемічної keto-кислоти формули 1 за допомогою взаємодії з енантімерно чистим (R)-фенілаланінолом з утворенням оптично чистої трициклічної проміжної сполуки 2, де всі стереоцентри утворюються під повним стереоконтролем з використанням методики з M. Jida & al., Green Chem. 12, 961(2010). Трициклічну проміжну сполуку 2 трансформують в 4 з використанням методики, аналогічної описаній Dubuffet & Lescouve в EP1354875 для аналога з 6-членним карбоциклічним кільцем. Сполуку 2 обробили ефіратом трифтористого бору в поновлюючих умовах з утворенням сполуки 3 (N-бензил захисна похідна сполуки 4), яку піддали депротекції за допомогою послідовного хлорування-видалення з подальшим гідролізом утвореного енаміну з одержанням енантімерно чистого біциклічного аміду 4. Інші методики синтезу, що приводять до рацемічного або енантімерно чистої 4 також опубліковані (J. Boivin & al., Tetrahedron, 51(23), 6517(1995); S. Knapp; A. Levorse, J.Org.Chem. 53(17) 4006 (1988); Ishibashi & al. Tet. Asym. 7(9), 2531 (1996)). Лактам 4 потім конденсують з дигалопіридином, таким як 2-фтор-5-йодопіридин, в умовах, що каталізують основою (NaN/ДМФ; або Cs₂CO₃/толуол) з утворенням сполуки формули II, де X позначає йод. Взаємодія лактаму 4 з дигалопіридином, таким як 2-йод-5-бромпіридин з використанням каталізованих паладієм умов реакції (Бухвальд) також може давати утворення

сполуки формули, де X позначає бром. Сполука II потім взаємодіє із заміщеною відповідним чином арилацетиленовою похідною 5 (де Q позначає або водень або in-situ, що відщеплюється, захисну групу, таку як триалкілсилільну або арилдіалкілсилільну групу, переважно водень або триметилсиліл) в каталізованих паладієм умовах зв'язування (реакція Соногашири) з

утворенням сполуки формули I. У разі, коли використовується рацемічна сполука 4, енантіомери можуть бути розділені на будь-якій вказаній стадії в процесі синтезу сполуки формули I з використанням методик, відомих з рівня техніки.

Також можливо поміняти послідовність реакцій, що приводять до сполук формули I (схема 2). В цьому випадку, реакція Соногашири між арилацетиленовою похідною 5 і дигалопіридином здійснюється першою з одержанням арилацетилен-піридинової сполуки формули 6, яку потім конденсують з біциклічним лактамом 4 з одержанням сполук формули I.

Схема 2



Переважно, сполуку формули I, як описано вище, а також її фармацевтично прийнятну сіль застосовують для лікування або профілактики психозу, епілепсії, шизофренії, хвороби Альцгеймера, когнітивних розладів і порушення пам'яті, хронічного і гострого болю, обмеженої функції мозку, викликані шунтуванням або пересадкою, поганого кровопостачання головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, гіпоксії, викликану вагітністю, зупинки серця і гіпоглікемії, ішемії, хореї Гентінгтона, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), недоумства, викликаного СНІДом, травми очей, ретинопатії, ідіопатичного паркінсонізму або паркінсонізму, викликаного лікарськими засобами, м'язових спазмів, конвульсій, мігрені, нетримання сечі, шлунково-кишкового рефлюкс розладу, пошкодження печінки або печінкова недостатність, викликані препаратами або захворюванням, синдрому Мартіна-Белл, синдрому Дауна, аутизму, нікотинової залежності, опіатної залежності, тривоги, блювоти, дискінезії, харчових розладів, зокрема, булімії або анорексії, і депресій, особливо для лікування і профілактики гострих та/або хронічних неврологічних розладів, тривоги, лікування хронічного і гострого болю, нетримання сечі і ожиріння.

Переважними свідченнями є шизофренія і когнітивні розлади.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I, як описано вище, а також її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, переважно для лікування і профілактики вищезазначених захворювань.

Біологічні аналіз і дані:

Аналіз внутріклітинної мобілізації Ca^{2+}

Одержали моноклональну клітинну лінію HEK-293 стабільно трансфіковану cDNA, що кодує рецептори mGlu5a людини; для роботи з позитивними алостеричними модуляторами (PAM) mGlu5, відібрали клітинні лінії з низьким рівнем експресії і низькою конститутивною активністю рецепторів для того, щоб диференціювати активність агоністів від активності PAM. Клітини культивували згідно стандартним протоколам (Freshney, 2000) в середовищі Ігла, модифікованою за Дульбекко з високим вмістом глюкози і додаванням 1 мМ глутаміну, 10% (об./об.) інактивованої нагріванням бичачої сироватки, Пеніцилін/Стрептоміцин, 50 мкг/мл гідроміцину і 15 мкг/мл бластицидину (всі реагенти для культивування клітин і антибіотики були виробництва Invitrogen, Basel, Switzerland).

Приблизно за 24 години перед експериментом, засівали 5×10^4 клітин/лунка в покриті полі-D-лізином чорні з прозорим дном 96-лункові планшети. Клітини нанесли з 2,5 мкм Fluo-4-AM в буфері для нанесення (1xHBSS, 20 мМ HEPES) протягом 1 години при 37 °C і промили 5 разів буфером для нанесення. Клітини перенесли в систему Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, France), і додали 11 напівлогарифмічних розведень тестованих сполук при 37 °C і клітини інкубували протягом 10-30 хвилин з онлайн записом флуоресценції. Після цієї передінкубаційної стадії, до клітин додали агоніст L-глутамат при концентрації, відповідній EC_{20} (зазвичай близько 80 мМ) з онлайн записом флуоресценції; з метою порахувати денні зміни в у

відповідь реакції клітин, EC_{50} глутамату визначили безпосередньо перед кожним експериментом за допомогою запису повної кривої доза-відповідь для глутамату.

Відповіді вимірювали як пік збільшення флуоресценції мінус базальний рівень (тобто флуоресценція без додавання L-глутамату), нормалізований по максимальному стимулюючому ефекту, одержаному з концентраціями L-глутамату, що насичують. Графіки будували у відсотках від максимальної стимуляції з використанням XLfit, програми, що будує криві, яка ітеративно наносить точки даних з використанням алгоритму Льюенберга - Марквардта. Використаним рівнянням одноточечного конкурентного аналізу було $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, де y позначає % максимального стимульованого ефекту, A позначає мінімум y , B позначає максимум y , C позначає EC_{50} , x позначає \log_{10} концентрації конкуруючої сполуки і D позначає нахил кривої (коефіцієнт Хілла). З цих кривих були розраховані EC_{50} (концентрація при якій досягалася половина максимальної стимуляції), коефіцієнт Хілла, а також максимальна відповідь в % від максимального ефекту стимуляції, одержаного за допомогою концентрацій L-глутамату, що насичують.

Позитивні сигнали, одержані протягом передінкубації з РАМ тестовими сполуками (тобто до внесення EC_{50} концентрації L-глутамату) були індикативними для агоністичної активності, відсутність таких сигналів демонструвала відсутність агоністичної активності. Зниження сигналу, спостережуване після внесення EC_{50} концентрації L-глутамату, було індикативним для інгібіторної активності тестової сполуки.

У списку прикладів нижче показані відповідні результати для сполук, які всі мають значення EC_{50} менші або рівні 10 нМ.

Список прикладів:

Приклад	EC_{50} (нМ) mGlu5 РАМ
1	10
2	10
3	10
4	8

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися як лікарські засоби, наприклад у вигляді фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть бути введені перорально, наприклад, у вигляді пігулок, пігулок з покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Проте введення також може бути здійснене ректально, наприклад, у формі суппозиторіїв, або парентерально, наприклад, у вигляді розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути перероблені з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями для одержання фармацевтичних препаратів. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і тому подібне можуть бути використані, наприклад, як такі носії для пігулок, пігулок з покриттям, драже і твердих желатинових капсул. Відповідними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, віск, жири, напівтверді і рідкі поліюли і т. п.; залежно від природи активної речовини ніяких носіїв, проте, зазвичай не потрібно у разі м'яких желатинових капсул. Відповідними носіями для одержання розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліюли, сахароза, інвертний цукор, глюкоза і т. п. Ад'юванти, такі як спирти, поліюли, гліцерин, рослинні олії і т. п., можуть бути використані для водних ін'єкційних розчинів на основі водорозчинних солей сполук формули (I), але, як правило, не є необхідними. Відповідними носіями для суппозиторіїв є, наприклад, природні або отверджені масла, віск, жири, напіврідкі або рідкі поліюли і т. п.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини.

Як згадувалося раніше, лікарські засоби, що містять сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і терапевтично інертний ексципієнт, також є об'єктом даного винаходу, так само як і спосіб одержання таких лікарських засобів, який включає приведення одної або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей і, при необхідності, одної або більше інших терапевтично цінних речовин в галенову лікарську форму разом з одним або більше терапевтично інертним носієм.

Як також згадувалося раніше, застосування сполук формули (I) для одержання лікарських засобів для профілактики та/або лікування зазначених вище захворювань також є об'єктом даного винаходу.

- Дозування може варіюватися в широких межах і, звичайно, повинно відповідати індивідуальним вимогам у кожному конкретному випадку. Загалом, ефективне дозування для перорального або парентерального введення знаходиться в інтервалі 0,01-20 мг/кг/доба, дозування 0,1-10 мг/кг/доба є переважним для всіх описаних свідчень. Добова доза для дорослої людини вагою 70 кг, відповідно, знаходиться в інтервалі 0,7-1400 мг на добу,

5

Одержання фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом:

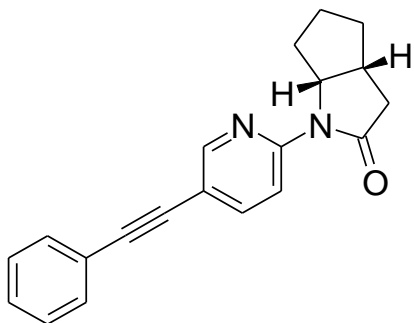
Пігулки наступного складу були одержані звичайним способом:

	мг/пігулка
Активна речовина	100
Порошкоподібна лактоза	95
Білий кукурудзяний крохмаль	35
Полівінілпіролідон	8
Na-карбоксиметилцелюлоза	10
Стеарат магнію	2
Вага пігулки	250

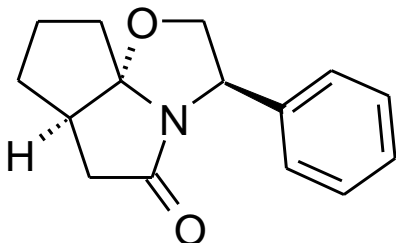
10

Приклад 1

(3aR,6aR)-1-(5-(фенілетиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он



Стадія 1: (1S,5aR)-(R)-3-феніл-гексагідро-1-окса-3а-аза-циклопента[с]пентален-4-он:

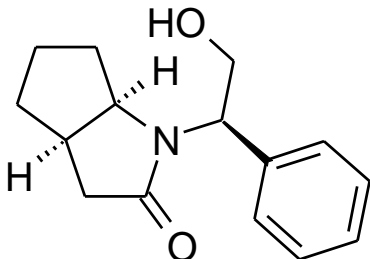


15

Суміш (rac)-2-(2-оксоциклопентил)оцтової кислоти (1030 мг, 7,25 ммоль) і (R)-2-аміно-2-фенілетанолу (994 мг, 7,25 ммоль) у 20 мл закритій пробірці нагрівали протягом 3 г при 130 °С і дали їй охолонути до кімнатної температури. Залишок розчинили в 50 мл дихлорметану. Органічну фазу промили один раз 10 мл 1 н розчину HCl і один раз 10 мл насиченого розчину NaHCO₃. Після висушування над сульфатом магнію і концентрацією під вакуумом, одержали 1,6 г (91%) практично чистої сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого масла, що відразу використовували на наступній стадії MS: m/e = 244,0 (M+H⁺).

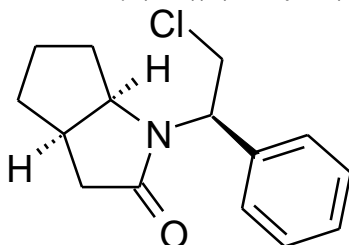
20

Стадія 2: (R)-1-((R)-гідрокси-1-(R)-фенетил)-гексагідроциклопента[b]пірол-2-он:



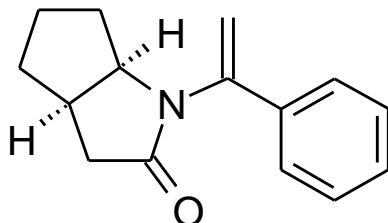
У розчин (1S,5aR)-(R)-3-феніл-гексагідро-1-окса-3а-аза-циклопента[с]пентален-4-ону (1.6 г, 6.58 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додали ефірат трифтористого бору (5.6 г, 5.00 мл, 39.5 ммоль, 6.0 екв.) і триетилсилан (1.53 г, 2.1 мл, 13.2 ммоль, 2.0 екв.). Після перемішування протягом 20 г при 50 °С реакційної суміші дали нагрітися до кімнатної температури і рН довели до 7 за допомогою додавання розчину 5% NaHCO₃. Після екстрагування дихлорметаном, водою, висушування і концентрації під вакуумом, одержали практично чисту сполуку, зазначену в заголовку, (1.6 г, 99%), у вигляді світло-коричневого масла, що відразу використовували на наступній стадії MS: m/e = 246.2 (M+H⁺).

Стадія 3: (R)-1-((R)-хлор-1-(R)-фенетил)-гексагідроциклопента[б]пірол-2-он:



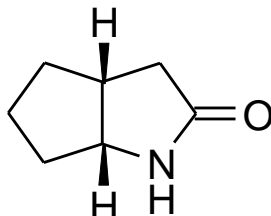
У розчин (3aR,6aR)-1-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-ону (1.6 г, 6.52 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додали піридин (929 мг, 950 мкл, 11.7 ммоль). Розчин потім охолодили до 0 °С і п-толуолсульфонілхлорид (1.49 г, 7.83 ммоль, 1.2 екв.) додали по порціях протягом 5-хвилинного періоду. Після перемішування протягом 30 хв при 5 °С реакційної суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом додаткових 20 хв. Після екстракції дихлорметаном/водою, звичайної обробки і концентрації під вакуумом, одержали 1.59 г неочищеного матеріалу, який потім розчинили в 50 мл дихлорметану, до якого додали приблизно 15 г силікагелю. Після перемішування протягом 5 хв, розчинник евапорували. Залишок суспендували в дихлорметані. Осідання відфільтрували і промили три рази 20 мл суміші 1:1 дихлорметану і етилацетату. Фільтрат сконцентрували під вакуумом з одержанням 1.45 г (84%) практично чистої сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого масла, що відразу використовували на наступній стадії MS: m/e = 264.1, 266.2 (M+H⁺).

Стадія 4: (3aR,6aR)-1-(1-фенілвініл)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-он:



Розчин (R)-1-((R)-хлор-1-(R)-фенетил)-гексагідроциклопента[б]пірол-2-ону (1.4 г, 5.31 ммоль) в 20 мл толуолу обробили DBU (1.01 г, 1.00 мл, 6.63 ммоль, 1.25 екв.) Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 г, сконцентрували під вакуумом, екстрагували етилацетатом/водою, висушили і сконцентрували під вакуумом з одержанням 1.19 г (99%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневого масла, MS: m/e = 228.3 (M+H⁺), що відразу використовували на наступній стадії.

Стадія 5: (-)-(R)-Гексагідроциклопента[б]пірол-2-он:

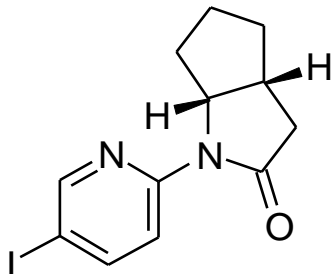


У розчин (3aR,6aR)-1-(1-фенілвініл)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-ону (1.2 г, 5.28 ммоль) в 5 мл метанолу додали 4M розчин HCl (7.92 мл, 31.7 ммоль, 6.0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 1 г при кімнатній температурі. РН реакційної суміші довели до 7 за допомогою додавання розчину 4M NaOH (приблизно 8 мл), додали ефір (20 мл) і водну фазу зробили насиченою хлоридом натрію і екстрагували двічі етилацетатом. Після висушування над сульфатом магнію і концентрацією під вакуумом, одержали 1.0 г світло-жовтого масла, що

містить продукт і ацетофенон. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії через силікагель (20 г) з використанням градієнта 20% - 100% етилацетат в гептані, з подальшою елюцією 2% MeOH в етилацетаті одержали 0,66 г (53%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду, дані NMR якої, точно співпадали з опублікованими в літературі.

5 Матеріал відразу використовували на наступній стадії.

Стадія 6: (3aR,6aR)-1-(5-йодопіридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он:

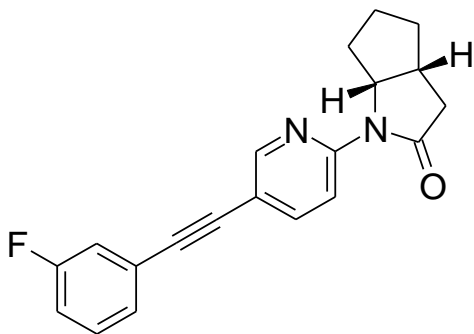


У розчин (3aR,6aR)-гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-ону (210 мг, 1,68 ммоль) і 2-фтор-5-йодопіридину (412 мг, 1,85 ммоль, 1,1 екв.) в толуолі (1,1 мл) додали Cs₂CO₃ (656 мг, 2,01 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 г при 105 °С. Залишок розчинили в етилацетаті, осад відфільтрували і промили етилацетатом. Фільтрат сконцентрували під вакуумом і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 20 г) з використанням градієнта 0% - 60% етилацетат в гептані. Одержали сполуку, зазначену в заголовку (300 мг 55%), у вигляді безбарвного масла, MS: m/e = 329,4 (M+H⁺).

15 Стадія 7: (-)-(3aR,6aR)-1-(5-(фенілетиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он
У 10 мл пробірці Pyrex розчинили (3aR,6aR)-1-(5-йодопіридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он (107 мг, 326 мкмоль) в 2 мл ТГФ. Через розчин барботували аргон. Додали етинілбензол (59,9 мг, 64,5 мкл, 587 мкмоль, 1,8 екв.), триетиламін (99,0 мг, 136 мкл, 978 мкмоль, 3,0 екв.), біс(трифенілфосфін)паладію (II) хлорид (13,7 мг, 19,6 мкмоль, 0,06 екв.), трифенілфосфін (1,71 мг, 6,52 мкмоль, 0,02 екв.), і йодид міді (I) (1,86 мг, 9,78 мкмоль, 0,03 екв.). Темно-коричневий розчин перемішували при 50 °С протягом 2 г. Залишок розчинили в етилацетаті, осад відфільтрували і промили етилацетатом. Фільтрат сконцентрували під вакуумом і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, 20 г) з використанням градієнта 0% - 60% етилацетату в гептані. Одержали 95 мг (96%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді в'язкого жовтого масла, MS: m/e = 303,2 (M+ H⁺).

Приклад 2

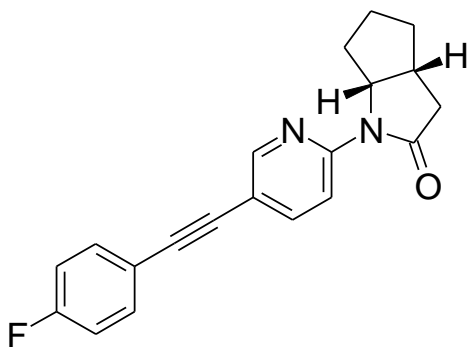
(3aR,6aR)-1-(5-((3-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он



30 Сполуку, зазначену в заголовку, одержали відповідно до загального способу прикладу 1, стадія 7 з використанням (3aR,6aR)-1-(5-йодопіридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-ону (107 мг, 0,326 ммоль) (Приклад 1, стадія 6) і 1-етиніл-3-фторбензолу з одержанням 100 мг (96%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді в'язкого жовтого масла; MS: m/e = 321,2 (M+H⁺).

Приклад 3

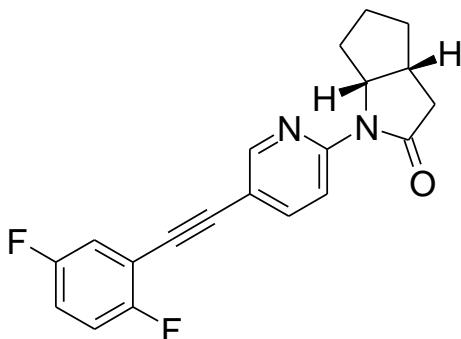
35 (3aR,6aR)-1-(5-((4-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали відповідно до загального способу прикладу 1, стадія 7 з використанням (3aR,6aR)-1-(5-йодопіридин-2-іл)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-ону (100 мг, 0,305 ммоль) (Приклад 1, стадія 6) і 1-етиніл-4-фторбензолу з одержанням 75 мг (77%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді в'язкого жовтого масла; MS: m/e = 321,2 (M+H⁺).

Приклад 4

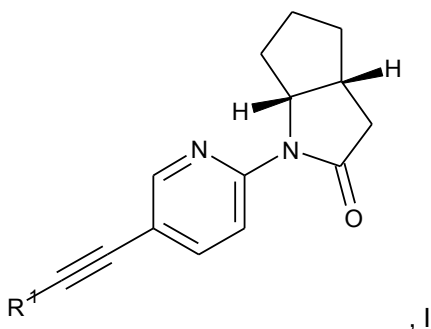
(3aR,6aR)-1-(5-((2,5-дифторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-он



Сполуку, зазначену в заголовку, одержали відповідно до загального способу прикладу 1, стадія 7 з використанням (3aR,6aR)-1-(5-йодопіридин-2-іл)гексагідроциклопента[б]пірол-2(1H)-ону (140 мг, 0,427 ммоль) (Приклад 1, стадія 6) і 1-етиніл-2,5-дифторбензолу з одержанням 142 мг (98%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді в'язкого світло-коричневого масла; MS: m/e = 339,5 (M+H⁺).

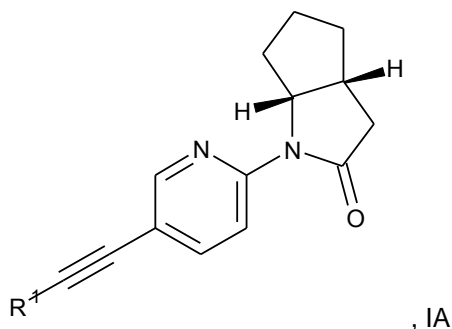
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Етинілпохідна формули I



де R¹ позначає феніл, який можливо заміщений 1-2 атомами галогену, вибраними з фтору або хлору; в енантімерно чистому вигляді або її фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль.

2. Етинілпохідна формули 1-A за п. 1



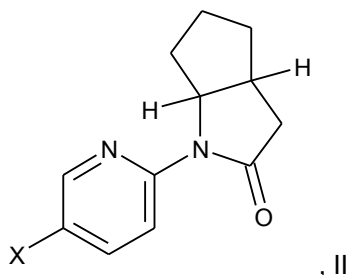
де
R¹ позначає феніл, який можливо заміщений 1-2 атомами фтору; в енантімерно чистому вигляді або її фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль.

5 3. Сполука формули I або I-A за будь-яким з пп. 1 або 2, де сполука являє собою:

(3aR, 6aR)-1-(5-(фенілетиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он,
(3aR, 6aR)-1-(5-((3-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он,
(3aR, 6aR)-1-(5-((4-фторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он
або

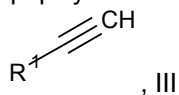
10 (3aR, 6aR)-1-(5-((2,5-дифторфеніл)етиніл)піридин-2-іл)гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он.

4. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 1, який включає наступні варіанти, за якими:
а) в реакцію вводять сполуку формули II

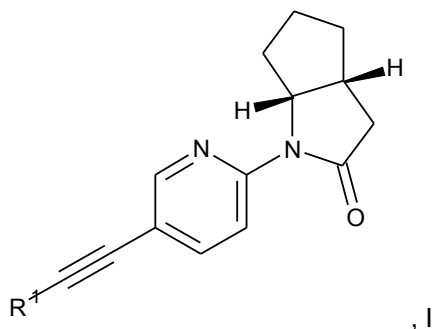


де X позначає атом галогену, вибраний з брому або йоду, з відповідним арилацетиленом формули III

15

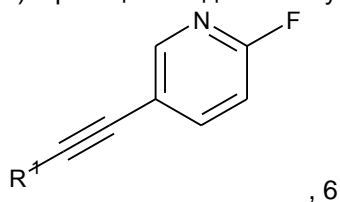


з одержанням сполуки формули I

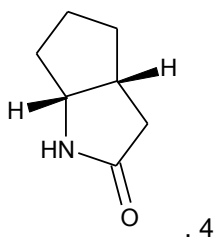


де замісники є такими, як описано вище, або, якщо необхідно, перетворюють одержані сполуки на фармацевтично прийнятні кислотна-адитивні солі або
б) в реакцію вводять сполуку формули

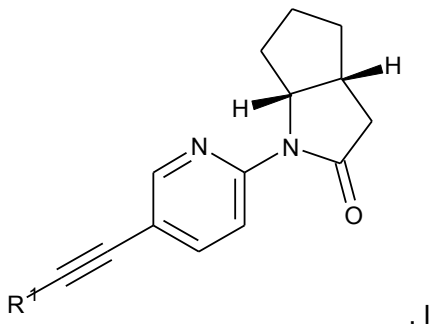
20



із сполукою формули



з одержанням сполуки формули



де замісники описані в п. 1, або якщо необхідно, перетворюють одержані сполуки на фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для застосування як терапевтично активної речовини.

6. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-3, а також її фармацевтично прийнятну сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вживана у вигляді суміші енантіомерів, діастереомерів або в енантіомерно чистому вигляді; а також її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарського засобу.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3, а також її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики захворювань, пов'язаних з алостеричними модуляторами рецепторів mGluR⁵.

9. Застосування сполуки за п. 8 для лікування або профілактики шизофренії, порушень пізнавальної діяльності, синдрому Мартіна-Белл або аутизму.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для лікування або профілактики шизофренії, порушень пізнавальної діяльності, синдрому Мартіна-Белл або аутизму.

11. Спосіб лікування шизофренії, порушень пізнавальної діяльності, синдрому Мартіна-Белл або аутизму, за яким вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-3.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601