



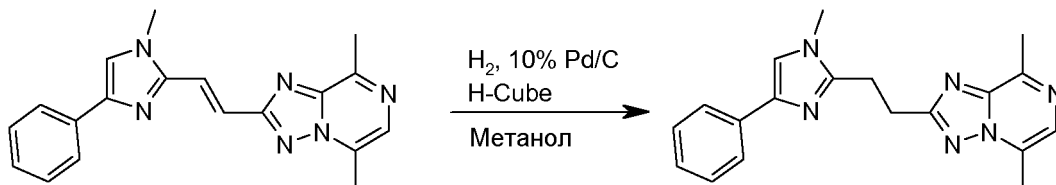
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106378** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 00499</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Рітсен Андреас (DK),</b> <b>Кехлер Ян (DK),</b> <b>Ланггор Мортен (DK),</b> <b>Нільсен Якоб (DK),</b> <b>Кілберн Джон Пол (DK),</b> <b>Фарах Мохамед М. (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.06.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Х. ЛУННБЕК А/С,</b> Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.08.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>PCT/DK2009/050134</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007098169 A, 30.08.2007 WO 2006070284 A, 06.07.2006 WO 2005082883 A, 09.09.2005 WO 2005003129 A, 13.01.2005 KEHLER J. ET AL.: "The potential therapeutic use of phosphodiesterase 10 inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 147-158, XP002529529 ISSN: 1354-3776
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.06.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>DK</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.08.2014, Бюл.№ 16</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/DK2010/050147, 17.06.2010</b>	

**(54) ПОХІДНІ ФЕНІЛІМІДАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФЕРМЕНТУ PDE10A****(57) Реферат:**

Цей винахід стосується 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразину і його фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей.



UA 106378 C2



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цим винаходом пропонуються сполуки, які є інгібіторами ферменту PDE10A і корисні при лікуванні нейродегенеративних і психіатричних розладів. Цим винаходом пропонуються також фармацевтичні композиції, які містять сполуку цього винаходу, і способи лікування розладів з використанням сполуки цього винаходу.

Попередній рівень техніки

У даному описі приводяться посилання на різні публікації у їх повному обсязі. Таким чином, зміст публікацій включений в даний опис за допомогою посилання для повнішого опису рівня галузі техніки, до якої відноситься цей винахід.

Циклічні нуклеотиди - циклічний аденозинмонофосфат (сAMP) і циклічний гуанозинмонофосфат (сGMP) - функціонують як вторинні внутріклітинні месенджери, що регулюють широкий спектр процесів в нейронах. Внутріклітинні сAMP і сGMP генеруються аденіл- і гуанілциклазами і розкладаються циклічними нуклеотидними фосфодіестеразами (PDE). Внутріклітинні рівні сAMP і сGMP регулюються внутріклітинною передачею сигналу, і стимуляція/репресія аденіл- і гуаніл-циклаз у відповідь на активацію GPCR є конкретно описаним способом регулювання концентрацій циклічних нуклеотидів (Antoni, F.A. Front. Neuroendocrinol. 2000, 21, 103-132). Рівні сAMP і сGMP, у свою чергу, контролюють активність сAMP- і сGMP-залежних кіназ, а також інших білків з елементами циклічних нуклеотидних відповідей, які через подальше фосфорилювання білків і інші процеси регулюють ключові нейронні функції, такі як синаптична передача, нейронна диференціація і виживаність.

Існує 21 ген фосфодіестерази, які можна підрозділити на 11 генних сімейств. PDE являє собою клас внутріклітинних ферментів, які регулюють рівні сAMP і сGMP за допомогою гідролізу циклічних нуклеотидів у відповідні нуклеотидмонофосфати. Деякі PDE розкладають сAMP, деякі розкладають сGMP, а деякі розкладають як ті, так і інші. Більшість PDE широко експресовані і вони функціонують в багатьох тканинах, тоді як деякі є більш тканина-специфічними.

Фосфодіестераза 10A (PDE10A) є фосфодіестеразою подвійної специфічності, яка може перетворювати як сAMP в AMP, так і сGMP в GMP (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; та Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A експресована, головним чином, в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і в нюховому горбику (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557; та Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Мишача PDE10A є першим ідентифікованим представником сімейства фосфодіестераз PDE10 (Fujishige, K. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445; та Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117), і були ідентифіковані сплайсовані на N-кінці варіанти генів щура і людини (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557; та Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127). Існує високий ступінь гомології між видами. Але на відміну від інших PDE сімейств, PDE10A локалізована тільки у ссавців. мPHK для PDE10 високо експресована в чоловічій статевій залозі і в мозку (Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076; та Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117). Вказані дослідження показують, що експресія PDE10 в мозку є найвищою в смугастому тілі (хвіст і шкаралупа сочевицеподібного ядра), прилеглому ядрі і нюховому горбику. Пізніше був проведений аналіз конфігурації експресії мPHK PDE10A (Seeger, T.F. et al. Abst. Soc. Neurosci. 2000, 26, 345.10) і білка PDE10A (Menniti, F.S. et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001) в мозку гризунів.

PDE10A експресується з високими рівнями середніми колючковими нейронами (medium spiny neurons-MSN) хвостових ядер, прилеглих ядер і відповідними нейронами нюхового горбика. Вони утворюють ядро базальної системи нервових вузлів. MSN грають ключову роль в кортико-базальній гангліально-таламо-кортикальній петлі, інтегруючи конвергентний кортикально/таламний вхід і посилюючи цю інтегровану інформацію назад в кортикальний шар. MSN експресує два функціональні класи нейронів: клас D1, експресуючий D1-дофамінові рецептори, і клас D2, експресуючий D2-дофамінові рецептори. Клас D1 нейронів є частиною 'прямого' стріарного метаболічного шляху виходу, який вільно функціонує для посилення поведінкових відповідей. Клас D2 нейронів є частиною 'непрямого' стріарного шляху виходу, який функціонує для пригнічення поведінкових відповідей, що конкурують з відповідями, яким сприяє 'прямий' шлях. Ці конкуруючі провідні шляхи діють подібно до гальма і акселератора в автомобілі. У найпростішому уявленні, обмежений рух при хворобі Паркінсона є результатом надактивності 'непрямого' шляху, тоді як надмірний рух при таких розладах, як хвороба Хантінгтона, відображає підвищену активність прямого шляху метаболізму. PDE10A-регуляція проведення сигналів сAMP і/або сGMP в дендритному компартменті цих нейронів може бути

залучена у фільтрацію кортико/таламного входу в MSN. Крім того, PDE10A може бути залучена в регуляцію вивільнення GABA в чорній речовині (substantia nigra) і середній частині сочевицеподібного ядра (globus pallidus) (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Антагонізм дофамінового D2-рецептора чітко встановлений при лікуванні шизофренії.

5 Починаючи з 1950-х років антагонізм дофамінового D2-рецептора був головною основою лікування психозу, і всі ефективні антипсихотичні лікарські засоби протидіють D2-рецепторам. Дія D2, ймовірно, проводиться, головним чином, через нейрони в смугастому тілі, прилеглому ядрі і нюховому горбику, оскільки ці ділянки сприймають найбільш щільні дофамінергічні проєкції і мають найбільш сильну експресію D2-рецепторів (Konradi, C. and Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742). Антагонізм дофамінових D2-рецепторів призводить до зниження рівнів cAMP в клітинах, де вони експресуються через аденілат-циклазне інгібування, і це є компонентом процесу проведення D2-сигналу (Stoof, J.C.; Kebabian J.W. Nature 1981, 294, 366-368; та Neve, K.A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205). І навпаки, антагонізм D2-рецептора ефективно підвищує рівні cAMP, і цей результат міг би бути імітований інгібуванням cAMP розкладаючих фосфодіестераз.

15 Більшість з 21 фосфодіестеразного гена широко експресована; отже, інгібування, ймовірно, має побічні ефекти. Оскільки PDE10A в даному контексті має бажаний профіль експресії з високою і відповідною специфічною експресією в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і нюховому горбику, то інгібування PDE10A, ймовірно, має ефекти, аналогічні антагонізму D2-рецептора, і, отже, має антипсихотичну дію.

20 Хоча інгібування PDE10A, як очікується, частково імітує антагонізм D2-рецептора, можна чекати, що воно має інший профіль. D2-рецептор має, окрім cAMP, і інші компоненти проведення сигналу (Neve, K.A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205), а тому пригнічення cAMP через інгібування PDE10A може негативно модулювати, а не безпосередньо пригнічувати проведення дофамінового сигналу через D2-рецептор. Це може знижувати ризик екстрапірамідальних побічних ефектів, які спостерігалися при сильному антагонізмі D2. І навпроти, PDE10A-інгібування може мати деякі ефекти, які не спостерігаються при антагонізмі D2-рецептора. PDE10A також експресована в стріарних нейронах, експресуючих D1-рецептор (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126). Оскільки антагонізм D1-рецептора приводить до стимулювання аденілат-циклази і, як результат, до підвищення рівнів cAMP, то інгібування PDE10A, ймовірно, також має ефекти, які імітують антагонізм D1-рецептора. І нарешті, PDE10A-інгібування не тільки підвищуватиме рівні cAMP в клітинах, але, як може очікуватися, також підвищуватиме рівні cGMP, оскільки PDE10A є фосфодіестеразою з подвійною специфічністю. cGMP активує ряд цільових білків в клітинах, подібних cAMP, а також взаємодіє з шляхами проведення cAMP сигналу. Висновок: PDE10A-інгібування, ймовірно, частково імітує антагонізм D2-рецептора і, отже, має антипсихотичну дію, але його профіль може відрізнятися від профілю, який спостерігається у класичних антагоністів D2-рецептора.

30 Було показано, що папаверин, інгібітор PDE10A, є активним на деяких антипсихотичних моделях. Папаверин підсилював каталептичну дію антагоніста D2-рецептора галоперидолу у щурів, але сам по собі не викликав каталепсії (WO 03/093499). Папаверин знижував підвищену активність щурів, викликану PCP, тоді як зниження амфетамін-індукованої гіперактивності було незначним (WO 03/093499). Ці моделі показують, що PDE10A-інгібування має класичний антипсихотичний потенціал, який є очікуваним з теоретичних міркувань. У WO 03/093499 додатково описано застосування селективних інгібіторів PDE10A для лікування асоційованих неврологічних і психіатричних розладів. Крім того, PDE10A-інгібування повертає назад підгострі PCP-індуковані дефіцити уваги в зсувах нервових відповідей у щурів (Rodefer et al. Eur. J. Neurosci. 2005, 4, 1070-1076). Дана модель підтверджує, що PDE10A-інгібування може послаблювати когнітивні розлади, пов'язані з шизофренією.

45 Розподіл PDE10A в тканинах показує, що інгібітори PDE10A можуть застосовуватися для підвищення рівнів cAMP і/або cGMP усередині клітин, які експресують фермент PDE10, зокрема нейронів, які включають базальні ганглії, і, отже, інгібітори PDE10A цього винаходу можуть застосовуватися при лікуванні різних асоційованих нейропсихіатричних станів, в яких задіяні базальні ганглії, таких як неврологічні і психіатричні розлади, шизофренія, біполярний розлад, обсесивно-компульсивний розлад і тому подібне, і можуть мати перевагу завдяки відсутності небажаних побічних ефектів, які асоціюються з терапевтичними лікарськими засобами, що існують на ринку в даний час.

50 Крім того, дані останніх публікацій (WO 2005/120514, WO 2005/012485, Cantin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) свідчать про те, що інгібітори PDE10A можуть бути корисними при лікуванні ожиріння та інсулін-незалежного цукрового діабету.

Що стосується інгібіторів PDE10A, то в EP 1250923 описано застосування селективних інгібіторів PDE10A в цілому і, зокрема папаверину, для лікування деяких неврологічних і психіатричних розладів.

У WO 05/113517 описані стереоспецифічні бензодіазепінові сполуки як інгібітори фосфодіестерази, зокрема 2 і 4 типів, і попередження і лікування патологій, в які залучені розлади центральної і периферичної нервової системи. У WO 02/88096 описані похідні бензодіазепіну і їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази, зокрема 4 типу, в галузі терапії. У WO 04/41258 описані похідні бензодіазепінону і їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази, зокрема 2 типу, в галузі терапії.

Піролодигідроізохіноліни і їх похідні описані як інгібітори PDE10 в WO 05/03129 і WO 05/02579. Піперидиніл-заміщені хіназоліни та ізохіноліни, які служать як інгібітори PDE10A, описані в WO 05/82883. У WO 06/11040 описані заміщені похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як інгібітори PDE10. У US 20050182079 описані заміщені тетрагідроізохінолінільні похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як ефективні інгібітори фосфодіестерази (PDE). Зокрема, в US 20050182079 описані вказані сполуки, які є селективними інгібіторами PDE10. Аналогічно, в US 20060019975 описані піперидинові похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як ефективні інгібітори фосфодіестерази (PDE). US 20060019975 також відноситься до сполук, які є селективними інгібіторами PDE10. У WO 06/028957 описані похідні цинноліну як інгібітори фосфодіестерази типу 10 для лікування психіатричних і неврологічних синдромів. Проте, в наведених вище публікаціях не описані сполуки цього винаходу, які за своєю структурою не відносяться до жодного з відомих інгібіторів PDE10 (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158).

Сполуку цього винаходу вперше описано в заявці WO09/152825, пріоритет якої заявлений. Доведено, що сполука цього винаходу є ефективним інгібітором ферменту PDE10A і в умовах *in vivo* активною сполукою, яка змінює на зворотне PCP-індуковану підвищену активність на 99 %; таким чином, дана сполука може стати альтернативною сполукою лікарським засобом, що продаються в даний час для лікування нейродегенеративних і/або психіатричних розладів, які неоднаково ефективні для всіх пацієнтів. Тому все ще існує потреба в альтернативних способах лікування.

Суть винаходу

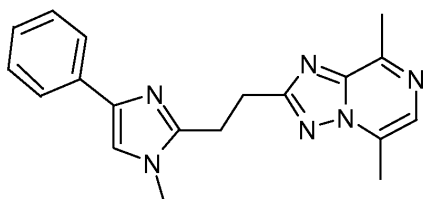
Завданням цього винаходу є надання сполуки, яка є селективним інгібітором ферменту PDE10A.

Додатковим завданням цього винаходу є надання сполук, які мають таку активність і які мають гарну, переважно підвищену розчинність, метаболічну стабільність і/або біологічну доступність в порівнянні із сполуками попереднього рівня техніки.

Ще одним завданням цього винаходу є надання ефективного лікування, зокрема тривалого лікування, пацієнту, яким є людина, без побічних ефектів, зазвичай пов'язаних з вживаними в даний час терапевтичними засобами для лікування неврологічних і психіатричних розладів.

Інші завдання цього винаходу стануть зрозумілими із цього опису.

Відповідно, цей винахід відноситься до сполуки, яка являє собою 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин формули I:



Формула I – сполука цього винаходу

У контексті цього опису термін "сполука цього винаходу" включає 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин формули I і його фармацевтично прийнятні солі.

Винахід також відноситься до сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної кислотної-адитивної солі для використання як лікарського засобу.

У ще одному аспекті цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку цього винаходу і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

Винахід також відноситься до застосування сполуки цього винаходу для отримання лікарського засобу для лікування нейродегенеративного або психіатричного розладу.

Винахід також відноситься до сполуки цього винаходу для використання як лікарського засобу.

Винахід також відноситься до сполуки цього винаходу для лікування психіатричного розладу, вибраного з групи, що включає шизофренію, наприклад, шизофренію параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або

депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад, біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад, психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; і розлад особистості шизоїдного типу.

Крім того, в ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу лікування пацієнта,

страждаючого нейродегенеративним розладом, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. У ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу лікування пацієнта,

страждаючого психіатричним розладом, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. У ще одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування

пацієнта, страждаючого наркотичною залежністю, такою як хронічний алкоголізм, амфетамінова, кокаїнова або опіатна наркоманія, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу.

Докладний опис винаходу

У описі цієї заявки терміни "PDE 10", "PDE 10A" і "фермент PDE 10A" використовуються взаємозамінним чином.

Сполука цього винаходу при випробуванні, яке описане в розділі "Біологічне випробування інгібування ферменту PDE 10A", виявляє значення IC<sub>50</sub> приблизно 2,2 нМ, що робить її застосовною для інгібування активності ферменту PDE 10A.

Крім того, сполуку було тестовано на здатність до зворотної зміни індукованої фенциклідіном (PCP) гіперактивності. Ефект PCP щодо цієї зворотної зміни був кількісно визначений так, як описано в розділі "Індукована фенциклідіном (PCP) гіперактивність".

Результати експерименту показують, що сполука цього винаходу, що випробовується в дослідженнях *in vivo*, є активною сполукою, яка змінює на зворотне PCP-індуковану гіперактивність на 99 %.

Фармацевтично прийнятні солі

Цей винахід включає також солі сполуки цього винаходу, як правило, фармацевтично прийнятні солі. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. Кислотно-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, а також солі органічних кислот.

Конкретні приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну і тому подібні кислоти. Конкретні приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконнову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, біс-метиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспаргінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глютамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін, і тому подібне. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислотно-адитивних солей включають

фармацевтично прийнятні солі, перелічені в публікації Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання.

Крім того, сполуки цього винаходу можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. Зазвичай сольватовані форми розглядаються як еквівалент несольватованим формам для цілей цього винаходу.

Фармацевтичні композиції

Цей винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку цього винаходу і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Цей винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку цього винаходу і фармацевтично

прийнятний носій або розріджувач.

Сполуки цього винаходу можуть вводитися самі по собі або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами в разовій або множинних дозах. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути виготовлені змішуванням з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами відповідно до стандартних методик, таких як ті, що

описані, наприклад, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Фармацевтичні композиції можуть бути специфічно розробленими для введення будь-яким відповідним способом введення, таким як пероральний, ректальний, назальний, легеневий, місцевий (включаючи трансбуккальний і під'язиковий), трансдермальний, інтрацистернальний, інтраперитонеальний, вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішній і внутрішньошкірний) способи введення. Очевидно, що спосіб введення залежатиме від загального стану і віку суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи стану, що підлягає лікуванню, і активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастили, порошки і гранули. Коли це прийнятно, тоді композиції можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентросоліюбильні покриття, або вони можуть бути виготовлені так, так щоб забезпечити контрольоване вивільнення активного інгредієнта, таке як поступове або тривале вивільнення, відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки. Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії для ін'єкцій, а також стерильні порошки, призначені для отримання стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій перед застосуванням. Інші відповідні форми для введення включають, але не обмежуються тільки ними, супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, лікарські форми для інгаляції, дермальні пластири і імпланти.

Типові дозування для перорального введення сполуки цього винаходу знаходяться в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день. Типові дозування для перорального введення також знаходяться в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг маси тіла на день. Типові дозування для перорального введення сполуки цього винаходу також знаходяться в інтервалі від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день. Дозування для перорального введення зазвичай вводяться в одній або декількох дозах, зазвичай від однієї до трьох доз на день. Конкретна доза залежатиме від частоти і способу введення, статі, віку, маси тіла і загального стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи і тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і будь-яких супутніх захворювань, що підлягають лікуванню, а також інших чинників, очевидних для фахівця даної галузі техніки.

Композиції також можуть бути представлені в стандартній лікарській формі за методами, відомими фахівцям даної галузі техніки. Наприклад, для ілюстрації, типова стандартна лікарська форма для перорального введення може містити від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,05 до приблизно 500 мг або від приблизно 0,5 мг до приблизно 200 мг сполуки цього винаходу.

Для парентеральних способів введення, таких як внутрішнє, інтратекальне, внутрішньом'язове і аналогічні способи введення, типова доза складає близько половини дози, вживаної для перорального введення.

Цей винахід також відноситься до способу отримання фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки цього винаходу і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія або розріджувача.

Сполуки цього винаходу зазвичай використовуються у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі.

Для парентерального введення можуть використовуватися розчини сполуки цього винаходу в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини мають бути відповідним чином забуферені, якщо це необхідно, і рідкому розріджувачу спочатку надається ізотонічність за допомогою достатньої кількості сольового розчину або глюкози. Водні розчини особливо підходять для внутрішнього, внутрішньом'язового, підшкірного і інтраперитонеального введення. Сполука цього винаходу може легко вводитися у відоме стерильне водне середовище з використанням стандартних методик, відомих фахівцям даної галузі.

Відповідні фармацевтичні носії включають тверді інертні розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини і різні органічні розчинники. Приклади твердих носіїв включають лактозу, каолін, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринову кислоту і нижчі алкілові етери целюлози. Приклади рідких носіїв включають, але не обмежуються тільки ними, сироп, арахісову олію, оливкову олію, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і воду. Аналогічно, носій або розріджувач може включати будь-який матеріал для сповільненого вивільнення, відомий в даній галузі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, сам по собі або в суміші з воском. Фармацевтичні

композиції, отримані об'єднанням сполуки цього винаходу і фармацевтично прийнятного носія, потім легко вводяться в різні лікарські форми, відповідні для вказаних способів введення. Композиції можуть бути легко отримані в стандартній лікарській формі за способами, відомими в галузі фармації.

5       Препарати цього винаходу, відповідні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або пігулки, кожна з яких містить обумовлену кількість активного інгредієнта і, необов'язково, відповідний ексципієнт. Крім того, перорально доступні препарати можуть бути представлені у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або емульсії типу "масло-у-воді" або "вода-в-маслі".

10       Якщо для перорального введення використовується твердий носій, тоді препарат може бути представлений у вигляді пігулки, поміщеного в тверду желатинову капсулу порошку або гранул, або він може бути представлений у формі коржика або пастилки. Кількість твердого носія змінюватиметься в широких межах, але знаходитиметься в інтервалі від приблизно 25 мг до приблизно 1 г на одиницю дози. Якщо використовується рідкий носій, то препарат може бути

15       представлений у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної рідини для ін'єкції, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

      Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути отримані за способами, традиційними для даної галузі техніки. Наприклад, пігулки можуть бути отримані змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами і/або розріджувачами і подальшим

20       пресуванням суміші в стандартній таблетувальній машині, з отриманням пігулок. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли і тому подібне. Можуть використовуватися будь-які інші ад'юванти або добавки, зазвичай використовувані для таких цілей, такі як барвники, смакові добавки, консерванти і так далі, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

25       Лікування розладів

      Як вказано вище, сполука цього винаходу є інгібітором ферменту PDE10A і як така може застосовуватися для лікування пов'язаних з ним неврологічних і психіатричних розладів.

      Таким чином, винахід відноситься до сполуки формули I, сполуки цього винаходу, а також до фармацевтичної композиції, яка містить таку сполуку, для використання при лікуванні

30       нейродегенеративного розладу, психіатричного розладу або наркоманії у пацієнтів; де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію,

35       пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад, порушення читання, розлад навчання математики або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; і вікове зниження когнітивних функцій; і де психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого,

40       кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; і розлад особистості шизоїдного типу; і

45       де наркотична залежність являє собою хронічний алкоголізм, амфетамінову, кокаїнову або опіатну залежність.

      Сполука цього винаходу може використовуватися в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами для лікування захворювань або станів, для яких можуть бути корисною сполука цього винаходу, де ця комбінація лікарських засобів є безпечнішою або

50       ефективнішою, ніж будь-який один лікарський засіб. Додатково, сполука цього винаходу може використовуватися в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, які лікують, попереджають, контролюють, полегшують або знижують ризик побічних ефектів або токсичність сполуки цього винаходу. Отже, такі інші лікарські засоби можуть вводитися традиційним способом і в традиційно використовуваній кількості, одночасно або послідовно із

55       сполукою цього винаходу. Відповідно, фармацевтичні композиції цього винаходу включають фармацевтичні композиції, які містять окрім сполуки цього винаходу один або декілька інших активних інгредієнтів. Вказані комбінації можуть вводитися як частина стандартної лікарської форми комбінованого продукту або у вигляді набору або відповідно до схеми лікування, коли один або декілька додаткових лікарських засобів вводиться(ються) в окремих лікарських формах

60       як частина схеми лікування.



Цим винаходом пропонується спосіб лікування пацієнта, страждаючого нейродегенеративним розладом, вибраним з розладу пізнавальної здатності або розладу рухової здатності, де спосіб включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу.

Цим винаходом пропонується також спосіб лікування пацієнта, страждаючого психіатричним розладом, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. Приклади психіатричних розладів, які можуть лікуватися відповідно до цього винаходу, включають, але не обмежуються тільки ними, шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; розлад особистості шизоїдного типу; тривожний розлад, вибраний з панічного розладу; агорафобії; специфічної фобії; соціальної фобії; obsесивно-компульсивного розладу; посттравматичного стресового розладу; гострого стресового розладу і генералізованого тривожного розладу.

Було виявлено, що сполука цього винаходу може вводитися в комбінації з щонайменше одним нейролептичним засобом (який може бути типовим або атиповим антипсихотичним засобом) для забезпечення покращеного лікування психіатричних розладів, таких як шизофренія. Комбінації, застосування і способи лікування цього винаходу можуть також забезпечувати переваги в лікуванні тих пацієнтів, які не відповідають адекватно на інші відомі способи лікування або є резистентними до них.

Таким чином, цей винахід відноситься до способу лікування пацієнта, страждаючого психіатричним розладом, таким як шизофренія, де вказаний спосіб включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу, самої по собі або у вигляді комбінованої терапії разом з щонайменше одним нейролептичним засобом.

Термін "нейролептичний засіб", коли використовується в даному описі, відноситься до лікарських засобів, що мають вплив на пізнавальну і поведінкову дію антипсихотичних лікарських засобів, які знижують сплутаність свідомості, марення, галюцинації, психомоторне збудження у пацієнтів з психозами. Нейролептичні засоби, відомі як великі транквілізатори і антипсихотичні лікарські засоби, включають також, але не обмежуються тільки ними, типові антипсихотичні лікарські засоби, такі як фентіазини, які у свою чергу підрозділяються на аліфатичні похідні, піперидини і піперазини, тіоксантени (наприклад, цисординол), бутирофенони (наприклад, галоперидол), дибензоксазепіни (наприклад, локсапін), дигідроіндолони (наприклад, моліндон), дифенілбутилпіперидини (наприклад, пімозид), і атипові антипсихотичні лікарські засоби, такі як бензізоксазоли (наприклад, рисперидон), сертиндол, оланзапін, кветіапін, осанетант і зипрасидон.

Особливо переважними нейролептичними засобами для використання в цьому винаході є сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування пацієнта, страждаючого розладом пізнавальної здатності, де вказаний спосіб включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. Приклади розладів пізнавальної здатності, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад, порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності і вікове зниження когнітивних функцій.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу рухової функції у пацієнта, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. Приклади розладів рухової функції, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Хантінгтона і дискінезію, пов'язану з терапевтичним лікуванням агоністами дофаміну. Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу рухової функції, вибраного з хвороби Паркінсона і синдрому втомлених ніг, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу настрою, який включає введення пацієнтові сполуки цього винаходу. Приклади розладів настрою і епізодів аномального настрою, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не

обмежуються тільки ними, головний депресивний епізод слабкого, середнього і важкого типу, епізод маніакального або змішаного настрою, епізод гіпоманіакального настрою; депресивний епізод з типовими відмітними ознаками; депресивний епізод з меланхолійними відмітними ознаками; депресивний епізод з кататонічними відмітними ознаками; епізод післяродового розладу настрою; постінсультну депресію; глибокий депресивний розлад; дистимічний розлад; незначний депресивний розлад; передменструальний дисфоричний розлад; постпсихотичний депресивний розлад при шизофренії; глибокий депресивний розлад, накладений на психотичний розлад, такий як маревний розлад або шизофренія; біполярний розлад, наприклад, біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад. Слід розуміти, що розлад настрою є психіатричним розладом.

Цей винахід відноситься також до способу лікування наркотичної залежності, наприклад, хронічного алкоголізму, амфетамінової, кокаїнової або опіатної наркоманії, у пацієнта, де вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнтові кількості сполуки цього винаходу, ефективною в лікуванні наркотичної залежності.

Термін "наркотична залежність", коли використовується в даному описі, означає патологічну потребу в наркотичному засобі і зазвичай характеризується мотиваційними порушеннями психічної рівноваги, такими як компульсивні спонуки приймати бажаний наркотичний засіб, і епізодами пристрасного бажання споживати наркотичний засіб.

Наркотична залежність є патологічним станом, що широко вивчається. Розлад залежності залучає прогрес розладу від гострого вживання наркотичних засобів до розвитку поведінки пошуку наркотичних засобів, сприйнятливості до рецидиву їх прийому і пониженої сповільненої здатності реагувати на природно-корисні стимули. Наприклад, в монографії Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), визначено три стадії залежності: залучення/антиципація, зловживання/інтоксикація і абстиненція/негативна емоційна реакція. Ці стадії характеризуються, відповідно, повсюдною постійною сильною потребою вживання і заклопотаністю в отриманні речовини; використанням більшої кількості речовини, ніж це необхідно для відчуття ефектів інтоксикації; і відчуттям симптомів толерантності і абстиненції, а також зниженням мотивації до нормальної життєдіяльності.

Цим винаходом додатково забезпечується спосіб лікування розладу, який включає симптом дефіциту уваги і/або пізнавальної здатності, у пацієнта, де вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнтові кількості сполуки цього винаходу, ефективною в лікуванні вказаного розладу.

Іншими розладами, які можуть бути піддані лікуванню за цим винаходом, є обсессивно-компульсивні розлади, синдром Тауретта та інші тикові розлади.

Термін "нейродегенеративний розлад або стан", коли використовується в даному описі і якщо не вказане інше, відноситься до розладу або стану, який викликаний дисфункцією і/або загибеллю нейронів центральної нервової системи. Лікуванню вказаних розладів і станів може сприяти введення засобу, який попереджає дисфункцію або загибель нейронів при ризику таких розладів або станів і/або підвищує функцію пошкоджених або здорових нейронів таким чином, що компенсує втрату функції, викликану дисфункцією або загибеллю нейронів, що знаходяться в стані ризику. Термін "нейротрофічний засіб", як використовується в даному описі, відноситься до речовини або засобу, який має деякі з вказаних властивостей або всі вказані властивості.

Приклади нейродегенеративних розладів і станів, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона; деменцію, наприклад, деменцію при хворобі Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, лобно-скроневу деменцію; нейродегенерацію, пов'язану з травмою мозку; нейродегенерацію, пов'язану з інсультом; нейродегенерацію, пов'язану з церебральним інфарктом; нейродегенерацію, викликану гіпоглікемією; нейродегенерацію, пов'язану з епілептичним нападом; нейродегенерацію, пов'язану з отруєнням нейротоксинами; і мультисистемну атрофію.

У одному варіанті здійснення цього винаходу в нейродегенеративний розлад або стан залучена нейродегенерація стріарних середніх колючкових нейронів у пацієнта.

У додатковому варіанті здійснення цього винаходу нейродегенеративний розлад або стан являє собою хворобу Хантінгтона.

У ще одному варіанті здійснення цим винаходом забезпечується спосіб лікування пацієнта для зниження вмісту жиру в організмі, для зниження маси тіла або лікування інсулін-незалежного цукрового діабету (NIDDM), метаболічного синдрому або нетолерантності до глюкози, який включає введення пацієнтові, що потребує такого лікування, сполуки цього винаходу. У деяких варіантах здійснення винаходу пацієнт має надмірну масу або страждає ожирінням, і сполуку цього винаходу вводять перорально. У іншому переважному варіанті

здійснення винаходу спосіб додатково включає введення пацієнтові другого терапевтичного засобу, переважно лікарського засобу для лікування ожиріння, наприклад, римонабанту, орлістату, сибутраміну, бромокриптину, ефедрину, лептину, псевдоефедрину, пептиду YY3-36 або їх аналогів.

Термін "метаболічний синдром", коли використовується в даному описі, відноситься до констеляції станів, які приводять до високого ризику виникнення у людей захворювання коронарної артерії. Такі стани включають діабет 2 типу, ожиріння, високий кров'яний тиск і поганий ліпідний профіль з підвищеним вмістом LDL ("поганого") холестерину, низьким вмістом HDL ("хорошого") холестерину і підвищеним вмістом тригліцеридів. Всі такі стани пов'язані з високими рівнями вмісту інсуліну в крові. Основним порушенням при метаболічному синдромі є інсулінорезистентність в жировій тканині і м'язі.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, що цитуються в даному описі, включені в даний опис за допомогою посилання у повному їх обсязі і в тому ж ступені, неначебто кожна публікація була окремо вказана як введена в опис за допомогою посилання і внесена до опису у повному її обсязі (у максимальному ступені, дозволеному законом).

Заголовки і підзаголовки використовуються в даному описі тільки для зручності і не повинні розглядатися як такі, що обмежують цей винахід будь-яким чином.

Застосування будь-якого прикладу або всіх прикладів або виразів, що вказують на приклади (включаючи "наприклад" і "такий як"), в цьому описі призначено тільки для повнішого освітлення цього винаходу і не обмежує обсяг винаходу, якщо не вказане інше.

Цитування і введення патентних документів тут виконане тільки для зручності, і не відображує будь-якої оцінки юридичної сили, патентоспроможності і/або наявності позовної сили вказаних патентних документів.

Цей винахід включає всі модифікації і еквіваленти об'єктів, вказаних у формулі винаходу, що додається, наскільки це дозволено законом.

Експериментальна частина

Отримання сполуки цього винаходу

Сполука цього винаходу може бути отримана як показано на представлений далі схемі реакції

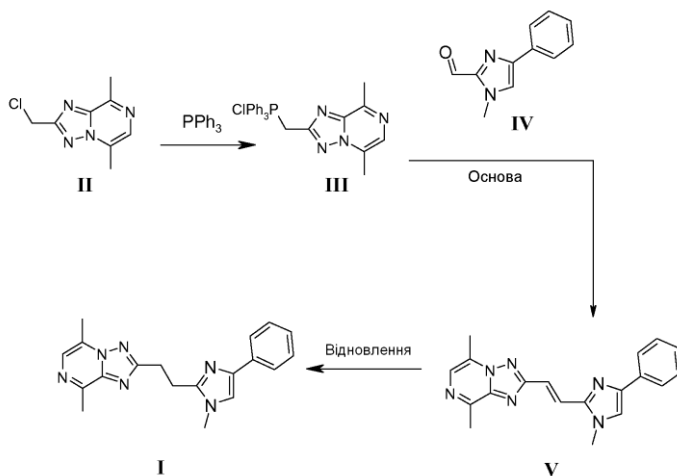


Схема 1

Детальніше, сполуки цього винаходу можуть бути отримані відновленням алкену формули V гідратуванням з використанням каталізатора перехідного металу, такого як металевий паладій, і джерела водню, такого як газоподібний водень, гідрокарбонат амонію або циклогексадієн. Вказані алкени формули V можуть бути отримані відповідно до реакції Віттіга взаємодією солі фосфонію формули III і альдегіду формули IV у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, у присутності відповідної основи, такої як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен. Сіль фосфонію формули III може бути легко отримана взаємодією сполук формули II з трифенілфосфіном за способами, відомими фахівцям даної галузі техніки. Альдегіди формули IV є легко доступними сполуками і відомі в даній галузі, як описано, наприклад, в Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(21), 6535-6538 або в WO-2004024705 і в Патенті США № 4826833.

Електрофіл II (схема 2) може бути отриманий з диметилхлорпіразину формули VI, відомого в даній галузі, як описано, наприклад, в Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1996, (19), 2345-2350 і Journal of Heterocyclic Chemistry (1981),

- 18(3), 555-8. Сполука VI може бути перетворена на амінопіразин формули VII, як описано в літературі, наприклад, в Science of Synthesis (2004), 16, 751-844 і Synthesis 1994, (9), 931-4. Амінування шестичленних гетероциклів, таких як піразини формули VIII, з використанням реагенту електрофільного амінування, такого як, наприклад, о-
- 5 мезитилсульфонілгідроксиламін, добре відомо в даній галузі, як описано, наприклад, в Organic Process Research&Development 2009, 13, 263-267. Взаємодія сполуки формули VIII з метилхлорацетатом приводить до отримання електрофіла II.

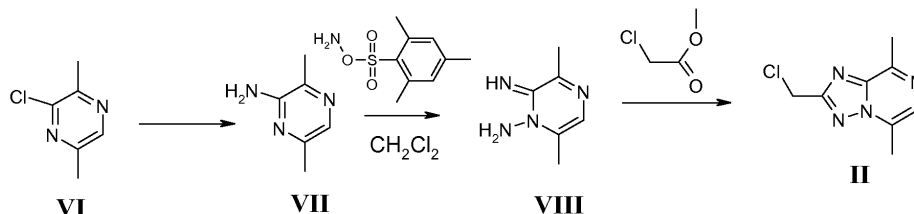


Схема 2

10

Винахід, розкритий в даному описі, додатково проілюстрований наведеними нижче прикладами, які, проте, не є прикладами, що обмежують обсяг даного винаходу.

Загальні способи

Дані аналізу PX-MC отримують з використанням наступного способу.

15

Спосіб А

Використовують апарат PE Sciex API 150EX, забезпечений фотоіонізацією при атмосферному тиску, і PX-систему Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 4,6 × 30 мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5 мкм; температура колонки: 60 °C; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (100:0,05), В=вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота

20 (5:95:0,035). Спосіб: елюювання з лінійним градієнтом: А:В = від 90:10 до 0:100 протягом 2,4 хвилини при витраті потоку 3,3 мл/хв.

Очищення з використанням препаративної PX-MC проводять на апараті PE Sciex API 150EX з хімічною іонізацією при атмосферному тиску. Колонка: 50 × 20 мм YMC ODS-A з розміром частинок 5 мкм; спосіб: елюювання з лінійним градієнтом: А:В = від 80:20 до 0:100 протягом 7

25 хвилин при витраті потоку 22,7 мл/хв. Збір фракцій проводять за допомогою МС детектора розділеного потоку.

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записують при 500,13 МГц на апараті Bruker Avance AV500 або при 250,13 МГц на апараті Bruker Avance DPX250. Як внутрішній стандарт використовують ТМС. Значення хімічного зсуву виражають в м.д. (ppm). Для позначення мультиплетності ЯМР-сигналів використовують наступні аббревіатури: с означає синглет, д означає дуплет, т означає триплет, кв означає квартет, квін означає квінтет, г означає гептет, дд означає дуплет дуплетів, дт означає дуплетний триплет, дкв означає квартет дуплетів, тт означає триплет триплетів, м означає мультиплет, ш.с означає розширений синглет, шир. означає розширений сигнал.

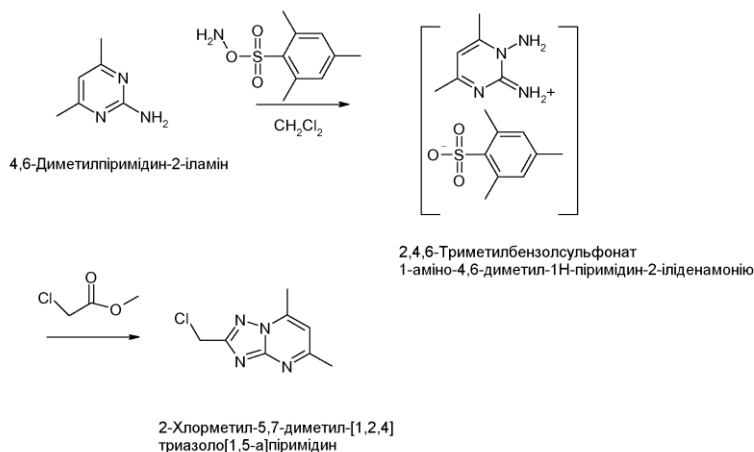
30

Абревіатури відповідають ACS Styl Guide: "The ACS Styleguide-A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

35

Отримання проміжних продуктів

2-Хлорметил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



До розчину 4,6-диметилпіримідин-2-іаміну (25 г, 200 ммоль) в 400 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по краплях додають розчин гідроксиламін-2,4,6-триметилбензолсульфонату (105 г, 488 ммоль) в 300 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$ , отриману суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години і фільтрують. Виділений твердий продукт промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) з отриманням 2,4,6-триметилбензолсульфонату 1-аміно-4,6-диметил-1Н-піримідин-2-іліденамонію (40 г, вихід: 62 %).

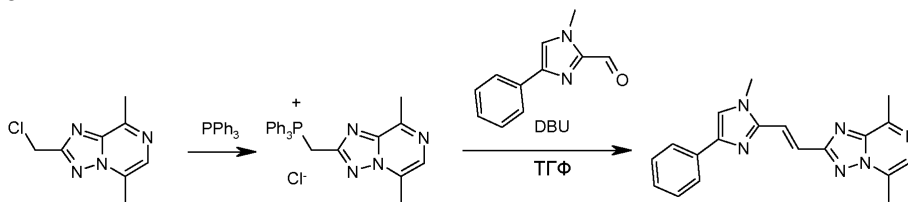
Суміш 2,4,6-триметилбензолсульфонату 1-аміно-4,6-диметил-1Н-піримідин-2-іліденамонію (40 г, 0,1 моль) і  $\text{NaOH}$  (10 г, 0,2 моль) в 500 мл  $\text{EtOH}$  перемішують при  $50\sim 60^\circ\text{C}$  протягом 1 години. До суміші додають метиловий естер хлороцтової кислоти (16,6 г, 0,15 моль) і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 4 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску, до залишку додають воду (1000 мл) і суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (200 мл), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією (колонка, силікагель; елювання: петролейний ефір/ $\text{EtOAc}$ =2/1) з отриманням 2 г 2-хлорметил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину з виходом 9 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,55 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,95 (с, 3H);  $\text{PX-MS}$  ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$ =196,9,  $t_R$  (хв., спосіб А) = 0,52.

Аналогічно отримують наступний проміжний продукт.

2-Хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин отримують з 2-аміно-3,6-диметилпіразину; вихід 60 %;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,74 (с, 3H);  $\text{PX-MS}$ :  $m/z$ =196,9 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$ =0,64 хв., спосіб А.

транс-5,8-Диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин



Розчин 2-хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразину (1,351 г, 6,87 ммоль) і трифенілфосфіну (1,80 г, 6,87 ммоль) в ацетонітрилі 150 мл кип'ятять із зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок суспендують в етері, фільтрують і сушать з отриманням (5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-трифенілфосфонійхлориду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,412 г, 74,9 %).  $\text{PX-MS}$ :  $m/z$ =423,2 ( $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ),  $t_R$ =0,86 хв., спосіб А.

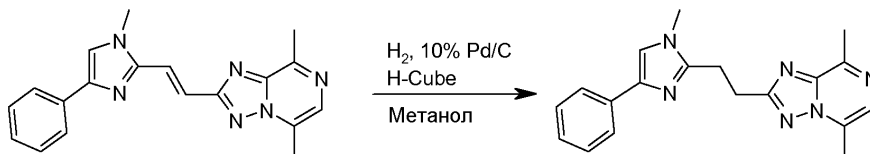
Розчин 1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-карбальдегіду (220 мг, 1,18 ммоль) в сухому ТГФ додають до (5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-трифенілфосфонійхлориду (500 мг, 1,18 ммоль) в атмосфері аргону і до отриманої суміші додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (176 мкл, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого суміш випаровують в силікагель (2 г). Залишок очищають хроматографією (силікагель, елювання з градієнтом: А:В 50:50  $\rightarrow$  100:0,

де А являє собою етилацетат, а В являє собою гептан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (334 мг, 79 %) у вигляді твердої не зовсім білої речовини. РХ-МС:  $m/z=331,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., метод А.

Отримання сполуки цього винаходу

5 Приклад 1

5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин



10 Розчин транс-5,8-диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-а]піразину (330 мг, 1,0 ммоль) в метанолі (50 мл) пропускають в реакторі безперервного гідрування H-Cube® Continuous-flow Hydrogenation Reactor (ThalesNano) із витратою потоку 1 мл/хв. через невеликий картридж 10 % Pd/C (THS01111) при температурі усередині реактора 25 °С і тиску водню в 1 бар (100 кПа). Леткі компоненти випаровують з отриманням вказаної в заголовку сполуки (178 мг, 51 %). РХ-МС:  $m/z=333,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,57$  хв., метод А.

15 Фармакологічне тестування

Фермент PDE10A

Активний фермент PDE10A отримують за декількома способами для використання в PDE-біологічних випробуваннях (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127; та Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A може експресуватися у вигляді первинних продуктів трансляції або у вигляді процесованих білків доти, доки вони експресують каталітичний домен. PDE10A може бути отриманий в клітинах різних типів, наприклад в клітинах комарів або *E. coli*. Прикладом способу отримання каталітично активного PDE10A є наступний спосіб: каталітичний домен PDE10A людини (амінокислоти 440-779 з послідовності з інвентарним номером NP 006652) ампліфікують із загальної РНК мозку людини за допомогою стандартної RT-PCR і клонують в сайти BamH1 і Xho1 вектора pET28a (Novagen). Експресію в *E. coli* виконують відповідно до стандартних методик. Зокрема, плазмідні експресії трансформують в лінію BL21 (DE3) *E. coli* і 50 мл культур, інокульованих клітинами, дають зростати до OD600 0,4-0,6 перед експресією білка, яку індукують 0,5 mM IPTG. Після індукції клітини інкубують протягом ночі при кімнатній температурі та потім збирають центрифугуванням. Клітини, що експресують PDE10A, знову суспендують в 12 мл (50 mM TRIS-HCl, pH 8,0, 1 mM  $MgCl_2$  і інгібітори протеази). Клітини піддають лізису обробкою ультразвуком і після лізування всіх клітин згідно з методиками Novagen додають TritonX100. PDE10A частково очищають на Q сефарозі і більшу частину активних фракцій об'єднують.

35 Біологічне випробування інгібування PDE10A

Визначення інгібування PDE10A можна проводити, наприклад, відповідно до наступної методики. Дослідження проводять в зразках об'ємом 60 мкл, що містять фіксовану кількість відповідного ферменту PDE (достатню для перетворення 20-25 % циклонуклеотидного субстрату), буфер (50 mM HEPES 7,6; 10 mM  $MgCl_2$ ; 0,02 % Tween 20), 0,1 мг/мл BSA, 225 пКі  $^3H$ -міченого циклонуклеотидного субстрату, міченого тритієм cAMP до кінцевої концентрації 5 нМ та змінні кількості інгібіторів. Реакції ініціюють додаванням циклонуклеотидного субстрату, і реакції дають можливість протікати протягом однієї години при кімнатній температурі до припинення змішуванням з SPA-гранулами (15 мкл, 8 мг/мл) силікату ітрію (Amersham). Гранулам дають осідати протягом однієї години в темряві перед прочитуванням планшетів за допомогою лічильника Wallac 1450 Microbeta. Величину виміряного сигналу перетворюють в активність відносно неінгібованого контролю (100 %), і значення  $IC_{50}$  можуть бути розраховані з використанням Xlfit в EXCEL.

У контексті цього винаходу біологічне випробування проводять в 60 мкл буфера для аналізу (50 mM HEPES pH 7,6; 10 mM  $MgCl_2$ ; 0,02 % Tween 20), що містить кількість PDE10A, достатню для перетворення 20-25 % 10 нМ  $^3H$ -cAMP, і змінні кількості інгібіторів. Після інкубування протягом 1 години реакції припиняють додаванням SPA-гранул (15 мкл, 8 мг/мл) силікату ітрію (Amersham). Гранулам дають можливість осідати протягом 1 години в темряві перед прочитуванням планшетів за допомогою лічильника Wallac 1450 Microbeta. Значення  $IC_{50}$  розраховують за допомогою нелінійної регресії з використанням Xlfit (IDBS).

Результати випробувань показують, що випробовувана сполука цього винаходу інгібує

фермент PDE10A при значеннях  $IC_{50}$  приблизно 2,2 нМ.

Індукована фенциклідіном (PCP) гіперактивність

У дослідженні використовують самців мишей (NMRI, Charles River) з масою тіла 20-25 г. Кожна група мишей, що одержує випробовувану сполуку (5 мг/кг) плюс PCP (2,3 мг/кг), а також паралельні контрольні групи, що одержують ін'єкцією або розчинник для випробовуваної сполуки плюс PCP, або тільки розчинник, включає вісім мишей. Об'єм ін'єкції становить 10 мл/кг. Тест проводять в умовах нормального освітлення в кімнаті зі спокійними умовами. Випробовувану сполуку вводять перорально за 60 хвилин до ін'єкції PCP, яку роблять підшкірно.

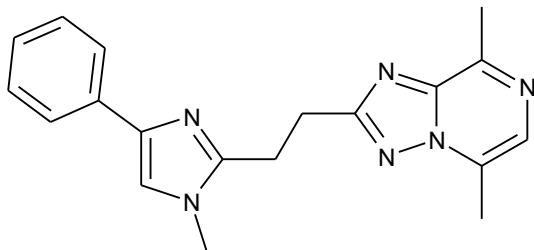
Одразу після ін'єкції PCP мишей поокремо поміщають в спеціальні дослідницькі клітки (20 см x 32 см). Активність кількісно визначають за допомогою 5 × 8 джерел інфрачервоного світла і фотоелементів, розташованих на відстані 4 см. Промені світла проходять крізь клітку на 1,8 см вище за дно клітки. Для реєстрації одиничного пересування необхідний перетин суміжних світлових променів, що запобігає реєстрації руху мишей в стаціонарному стані.

Пересування записують з інтервалами у 5 хвилин протягом періоду в 1 годину. Дію лікарського засобу розраховують за загальною кількістю пересувань, зареєстрованих протягом періоду оцінки поведінки, рівному 1 годині, відповідно до наступної методики. Як початкове значення використовують середню кількість пересувань, викликаних носієм у відсутності PCP. 100-відсотковий ефект PCP, відповідно, обчислюється як загальна кількість мимовільних пересувань за винятком початкового значення. Таким чином, реакцію в групах, що приймають випробовувану сполуку, визначають як обчислену кількість загальних пересувань за винятком початкового значення і виражають у відсотках від аналогічного результату, зафіксованого в паралельній контрольній групі тварин, що одержують PCP. Відсоток реакцій перетворюють у відсоток змінення на зворотне гіперактивності, індукованої PCP.

Результати експериментів показують, що сполука цього винаходу є активною сполукою в умовах *in vivo*, яка змінює на зворотне гіперактивність, індуковану PCP, на 99 %.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука - 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-a]піразин



і її фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі.

2. Сполука за п. 1 для використання як лікарського засобу.

3. Сполука за п. 1 для використання при лікуванні нейродегенеративного або психіатричного розладу самої по собі або в комбінації з одним або декількома нейрорепаративними лікарськими засобами, вибраними з групи, що включає сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними засобами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном,

галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.

4. Застосування сполуки за п. 1 для отримання лікарського засобу для використання при лікуванні нейродегенеративного або психіатричного розладу, де нейродегенеративний розлад  
5 вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад  
10 порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або  
15 депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.

5. Спосіб лікування пацієнта, страждаючого нейродегенеративним або психіатричним розладом, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або  
35 фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу, де вказаний спосіб включає введення ефективною кількості сполуки за п. 1 пацієнтові самої по собі або в комбінації з одним або декількома нейролептичними засобами, вибраними з сертиндолу, оланзапіну, рисперидону, кветіапіну, арипіпразолу, галоперидолу, клозапіну, зипрасидону і осанетанту.

6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.

7. Застосування сполуки за п. 1 і додаткової сполуки, вибраної з групи, що включає сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант, для отримання лікарського засобу для лікування нейродегенеративного або психіатричного розладу, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.



8. Сполука за п. 1 або 2 і додаткова сполука, вибрана з групи, що включає сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні нейродегенеративного або психіатричного розладу, де нейродегенеративний розлад
- 5 вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад
- 10 порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або
- 15 депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.
- 20 9. Сполука за п. 1 для лікування нейродегенеративного або психіатричного розладу, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію,
- 25 пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного,
- 30 недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або
- 35 фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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