

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

2

[21] 2000095327

(22) 04 03 1999

(24) 17 02 2003

(86) PCT/IB99/00376, 04 03 1999

(31) 60/078.346

[32] 17 03 1998

[33] US

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 г.

(72) Ченард Берtrand Лео. US

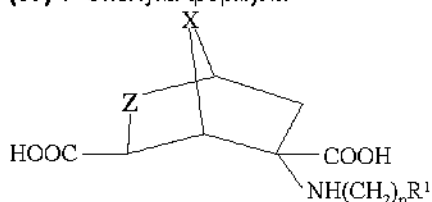
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

[56] EP, 0696577, 14 02 1996

EP. 0774455. 21.05.1997

EP. 0774454. 21.05.1997

(57) 1 Сполука формули



де n приймає значення від 0 до 6,
 X означає CH_2 , CH_2CH_2 або кисень,
 Z означає CHR^2 або NR^2 .

R^1 і R^2 вибирають незалежно з водню, (C_1-C_6) алкилу, арилу і гетероарилу, при цьому вказаний арил вибирають з фенілу і нафтілу і вказаний гетероарил вибирають з 5- і 6-членних ароматичних гетероциклічних кілець, які містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних незалежно з азоту, кисню і сірки і при цьому вказані арильне і гетероарильне угруповання можуть бути необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, які вибирають незалежно з галогену, $-S(C_1-C_6)$ алкилу, $-S(O)(C_1-C_6)$ алкилу, $-S(O)_2(C_1-C_6)$ алкилу, (C_1-C_6) алкилу, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, аміно, нітро, ціано, карбокси, $-CO_2(C_1-C_6)$ алкилу, (C_1-C_6) алкіламіно, ди- $[(C_1-C_6)$ алкіл]амінофенокси, анліно і фенілтїю, за умови, що жодне з вищевказаних гетероарильних угруповань не містить в кільці більше одного атома кисню або також в кільці більше одного атома сірки.

або до їх фармацевтично прийнятної солі

2 Сполука за п. 1, де Z означає CH_2

3 Сполука за п. 1, в якій R¹ вибирають з групи, що складається з водню, фенілу і фенілу, заміщеного одним або двома замісниками

4. Сполучка за п. 1, в якій p означає 0, 1 або 2

5. Сполука за п. 1, в якій X означає CH_3 .

6 Сполука за п = 1, вибрана з групи, що складається з 2-(ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонової кислоти.

(+)-2-(ендо)-амінобіцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-

(екзо)-дикарбонової кислоти,

(-)-2-(ендо)-амінобіцикло[2 2

2-(ендо)-бензиламіно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонової кислоти.

2-(ендо)-фенілетиламіно-біцикло[2 2 1]гептан-2-

(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату

7 Фармацевтична композиція, призначена для лікування захворювання або стану, вибраних з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, нетримання сечі, психоз, судоми, перинатальну плексію, плексію, зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, толерантність до опіатів і синдром абстиненції, хімічну залежність і звикання, пошкодження очей і ретинопатію, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу, включаючи панічну атаку, загальний стан неспокою, посттравматичний стрес-синдром, звичайні фобії і соціальні фобії, шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у свавців, що здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у свавця, що включає ефективну для лікування такого захворювання або стану кількість сполуки за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій

8 Спосіб лікування захворювання або стану, вибраних з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантингтона, бічний аміотрофічний склероз, деменцію, виклика-

C2₍₁₃₎

(11) 53781

UA
[19]

ну СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, нетримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію, зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, толерантність до опіату і синдром абстиненції, пошкодження очей і ретинопатію, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу, включаючи панічну атаку, загальний стан неспокою, посттравматичний стрес-синдром, звичайні фобії і соціальні фобії, шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, що здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, який **відрізняється** тим, що він включає введення ссавцю, який потребує такої терапії, ефективної для лікування вказаного захворювання або стану кількості сполуки за п 1 і фармацевтично прийнятного носія

9 Фармацевтична композиція, призначена для лікування захворювання або стану, вибраних з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, нетримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію, зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання, пошкодження очей і ретинопатію, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу, включаючи панічну атаку, загальний стан неспокою, посттравматичний стрес-синдром, звичайні фобії і соціальні фобії, шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, призначена для лікування хвороби або стану, що здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, що включає

(а) сполуку за п 1 або її фармацевтично прийнятну сіль,

(б) інгібітор повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітора або ліганду, і

(в) фармацевтично прийнятний носій, причому кількості сполуки формули I і інгібітора повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що містяться в даній композиції, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування вказаного захворювання або стану

10 Спосіб лікування захворювання або стану, вибраних з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, нетримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію, зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, толерантність до

опіату і синдром абстиненції, пошкодження очей і ретинопатію, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу, включаючи панічну атаку, загальний стан неспокою, посттравматичний стрес-синдром, звичайні фобії і соціальні фобії, шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, що здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, який **відрізняється** тим, що він включає введення ссавцю, який потребує такого лікування

(а) сполуки за п 1 або її фармацевтично прийнятної солі і

(б) інгібітора повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора серотоніну (5HT_{1A}) або фармацевтично прийнятної солі такого інгібітора або ліганду,

причому кількості сполуки формули I і інгібітора повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в рамках даного способу, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування вказаного захворювання або стану

11 Фармацевтична композиція для лікування захворювання або стану, яке здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, що включає

(а) сполуку, що модулює нейротрансмісію глутамату, або її фармацевтично прийнятну сіль,

(б) інгібітор повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітора або ліганду, і

(в) фармацевтично прийнятний носій, причому кількість сполуки, що модулює нейротрансмісію глутамату, і інгібітора повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що містяться в даній композиції такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування вказаного захворювання або стану

12 Фармацевтична композиція за пп 9 або 11, яка **відрізняється** тим, що (б) являє собою інгібітор повторного захоплення серотоніну, вибраний з сертраліну, флуоксетину, флувоксаміну, пароксетину, циталопраму, фенфлураміну і фемоксетину

13 Спосіб лікування захворювання або стану, яке здійснюється або полегшується за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, що включає

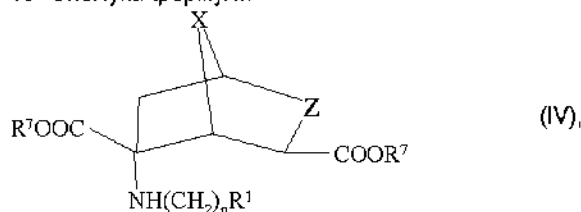
(а) сполуку, що модулює нейротрансмісію глутамату, або її фармацевтично прийнятну сіль і

(б) інгібітор повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітора або ліганду,

причому кількості сполуки, що модулює нейротрансмісію глутамату, і інгібітора повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в рамках даного способу, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування вказаного захворювання або стану

14 Спосіб за пп 10 або 13, який відрізняється тим, що (б) являє собою інгібітор повторного захоплення серотоніну, вибраний з сертраліну, флуоксетину, флувоксаміну, пароксетину, циталопраму, фенфлураміну і фемоксетину

15 Сполука формули



де n приймає значення від 0 до 6,

X означає CH_2 , CH_2CH_2 або кисень,

Z означає CHR^2 або NR^2 і

R^1 і R^2 вибирають незалежно з водню, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, арилу і гетероарилу, при цьому вказаний арил вибирають з фенілу і нафтілу і вказаний

гетероарил вибирають з 5- і 6-членних ароматичних гетероциклічних кілець, які містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних незалежно з азоту, кисню і сірки і при цьому вказані арильне і гетероарильне угруповання можуть бути необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, вибраних незалежно з галогену, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси}$, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, аміно, нітро, ціано, карбокси, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіламіно}$, ди- $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}]$ амінофенокси, аніліно і феніліто, і

R^7 означає водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл або бензил, за умови, що жодне із вищевказаних гетероарильних угруповань не містить в кільці більше одного атома кисню або більше одного атома сірки

Дана заявка відноситься до використання тимчасової заявки на патент США No 60/078346, зареєстрованої 17 березня 1998 р

Даний винахід відноситься до описаних нижче сполук формули I, їх фармацевтичне прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять їх, і до їх використання при лікуванні нервових і психічних захворювань

Роль збудливих амінокислот, таких як глютамінова кислота і аспарагінова кислота, як основних медіаторів синаптичної передачі, що обумовлює збудження, в цей час добре встановлена (ДІВ Watkins & Evans, Ann Rev Pharmacol Toxicol 21, 165 (1981), Monaghan, Bridges and Cotman, Ann Rev Pharmacol Toxicol, 29, 365 (1989), Watkins, Krosgaard-Larsen and Honore, Trans Pharm Sci, 11, 25 (1990)) Функція вказаних амінокислот полягає в синаптичній передачі, насамперед через рецептори збудливих амінокислот Такі амінокислоти задіяні також в ряді інших фізіологічних процесів, таких як регуляція моторики, дихання, регуляція серцево-судинної системи, чутлива перцепція і розпізнавання

Рецептори збудливих амінокислот поділяють на два основних типи Рецептори, які безпосередньо пов'язані з входом катіонних каналів в клітинній мембрані нейронів, носять назву «іонотропні» Цей тип рецепторів поділяється, в свою чергу, щонайменше на три підтипи, які визначаються за деполяризаційним впливом селективних агоністів N-метил-D-аспарату (NMDA), (α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонової кислоти (AMPA) і кайнової кислоти (KQ) Другий основний тип рецепторів являє собою G-білок або «метаботропний» рецептор, пов'язаний з другим переносником Вказаний другий тип рецепторів при активації агоністами хіскалатом, іботенатом або транс-1-аміноциклопентан-1,3-дикарбонової кислотою або 2-аміно-4-фосфономасляною кислотою активує другу систему перенесення Підмножина рецепторів, пов'язаних з другим переносником, характери-

зується негативною реакцією на скріплення з аденілатциклазою Обидва типи рецепторів, видно, не тільки є посередниками в нормальному процесі синаптичної передачі збудливого провідного шляху, але також беруть участь в модифікації синаптичного зв'язку при розвитку і здатні міняти ефективність передачі в синапсах протягом життя (ДІВ Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, Trends in Pharmacol Sci, 11, 508 (1990), McDonald and Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990))

Надмірна або невідповідна стимуляція рецепторів збудливих амінокислот веде до пошкодження нейрональних клітин або до їх втрати по механізми процесу, відомого як нервова токсичність (ексцитотоксичність) Передбачається, що цей процес при багатьох станах опосередковує нейрональне пошкодження Медичні наслідки нейрональної дегенерації роблять боротьбу з такими дегенеративними неврологічними процесами важливою задачею практичної терапії

Нервова токсичність збудливих амінокислот вносить внесок в патофізіологію багатьох неврологічних захворювань Нервова токсичність бере участь в патофізіології гострих і хронічних нейродегенеративних станів, таких як мозковий удар, церебральна ішемія, травма спинного мозку, травма голови, хвороба Альцгеймера, хорея Хантингтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсія, деменція, викликана СНІДом, перинатальна гіпоксія, гіпоксія (наприклад, стани, викликані чавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при втопленні, задушенні, електротравмі або передозування лікарських препаратів або алкоголю), зупинка серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, пошкодження очей і ретинопатія, ідіопатична і викликана ліками хвороба Паркінсона і серцева недостатність, викликана шунтуванням серця і трансплантацією Інші неврологічні стани, які визначаються порушенням функції глютаму, вимагають нейромодуляції Такі інші неврологічні стани включають

м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, синдром абстиненції (такий як у разі залежності від алкоголю і лікарських препаратів, включаючи опіат, кокаїн і нікотин), толерантність до опіату, тривогу, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, судом, шум у вухах і пізню дискінезію. Вважається, що застосування нейропротекторних засобів, таких як антагоніст рецептора АМПА, може бути корисне для лікування таких хвороб і/або з метою зниження вираженості неврологічних порушень, пов'язаних з цими захворюваннями. Передбачається також, що антагоністи рецептора амінокислот, що беруть участь в проведенні нервового імпульсу, (ЕАА, ВАК) можуть використовуватися як анальгетичні засоби.

Метаботропні рецептори глутамату являють собою надзвичайно гетерогенне сімейство рецепторів глутамату, які пов'язані з множинними метаболічними шляхами другого переносника. В основному, функція цих рецепторів полягає в модуляції пресинаптичного вивільнення глутамату і постсинаптичної чутливості нейрональної клітини до збудження глутаматом. Метаботропні рецептори глутамату (mGluR, mGluP) на основі фармакологічних критеріїв поділяються на три підтипи. Одна група рецепторів («рецептори класу I») позитивно зв'язується з фосфоліпазою C, яка викликає гідроліз клітинних фосфоінзитидів (PI, PI). Перша група називається FI-пов'язані. Метаботропні рецептори глутамату. Друга група рецепторів («рецептори класу II і класу III») негативно зв'язується аденілатциклазою, яка перешкоджає стимульованому форсколіном накопиченню циклічних аденозинмонофосфатів (цАМФ) (ДІВ Schoepp and Conn, Trends Pharmacol Sci, 14, 13 (1993)). Рецептори класу II і класу III розрізняються за селективною активацією транс-1-аміноциклопентан-1,3-дикарбоною кислотою і 2-аміно-4-фосфомасляною кислотою, відповідно. Рецептори, утворюючи вказану другу групу, називаються цАМФ-пов'язані метаботропні рецептори глутамату. Агоністи цАМФ-пов'язаних метаботропних рецепторів глутамату можуть бути корисними при лікуванні гострих і хронічних нервових і психічних станів.

Нещодавно були виявлені сполуки, які впливають на метаботропні рецептори глутамату, але не впливають на іонотропні рецептори глутамату (IS, 3K)-1-аміноциклопентан-1,3-дикарбонова кислота (IS, 3R-ACPD) являє собою агоніст FI-пов'язаних і цАМФ-пов'язаних рецепторів глутамату (ДІВ Schoepp, Johnson, True, and Monn, Eur J Pharmacol, 207, 351 (1991), Schoepp, Johnson, and Monn, J Neurochem, 58, 1184 (1992)). Недавно (2S,3S,4S)-2-(карбоксициклопропіл)гліцин (L-CCG-1, L-КЦГ-I) був описаний як селективний агоніст цАМФ-пов'язаного метаботропного рецептора глутамату, однак, при більш високих концентраціях ця сполука виявляє активність FI-пов'язаних метаботропних рецепторів (ДІВ Nakagawa, et al, Eur J Pharmacol, 184, 205 (1990), Hayashi, et al, Br J Pharmacol, 197, 539 (1992), Schoepp et al, J Neurochem, 63, 769-772 (1994)).

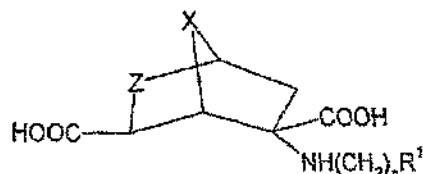
Заявка на Європейський патент EP 696577A1, опублікована 14 лютого 1996 р., відноситься до

ряду синтетичних амінокислот, що володіють селективністю в реакції негативного скріплення з цАМФ-пов'язаними метаботропними рецепторами глутамату (наприклад, метаботропними рецепторами глутамату класу II).

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі є лігандами метаботропних рецепторів глутамату, які володіють селективністю відносно метаботропних рецепторів глутамату класу II.

Короткий опис суті винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули



де n приймає значення від 0 до 6,
X означає CH_2 , CH_2CH_2 або кисень,
Z означає CHR^2 або NR^2 ,

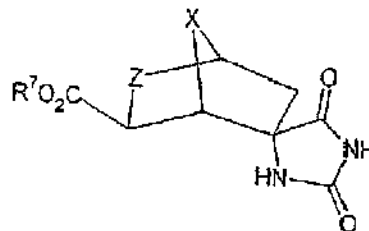
R^1 і R^2 вибирають незалежно з водню, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкилу, арилу і гетеро арилу, де вказаний арил вибирають з фенілу і нафтілу і вказаний гетероарил вибирають з 5- і 6-членних ароматичних гетероциклічних кілець, які містять від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних незалежно з азоту, кисню і сірки і при цьому вказані арильне і гетероарильне угруповання можуть бути необов'язково заміщені одним або більшою кількістю заступників, переважно одним або двома заступниками, які вибирають незалежно з галогену (наприклад, фтору, хлору, броду або йоду), $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилу, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилу, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилу, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкилу, необов'язково заміщеного від одного до семи атомами фтору, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкокси, необов'язково заміщеного в кількості від одного до семи атомами фтору, аміно, нітро, ціано, карбокси, $-\text{CO}_2$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкилу, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкіламіно, ди-[($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкіл] амінофенокси, аніліно і фенілтію,

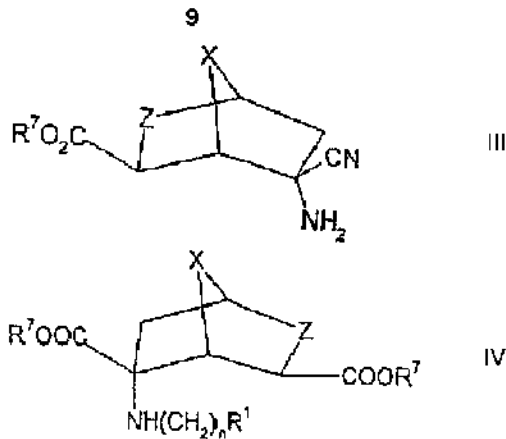
за умови, що жодне з вищезгаданих гетероарильних угруповань не містить в кільці більше за один атом кисню або також в кільці більше за один атом сірки,

і до фармацевтичне прийнятних солей таких сполук.

Приклади гетероарильних угруповань у вказаному гетероарил-($\text{C}_0\text{-C}_6$) алкілі включають наступні: оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, іzотiazоліл, фураніл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, тiazоліл, тієніл, імідазоліл, піридиніл і прімідиніл.

Даний винахід також відноситься до сполук формул





де X і Z визначені вище в описі формули I і R^7 означає водень, (C_1-C_6) алкіл або бензил

Сполуки формул II, III або IV є проміжними сполуками в синтезі сполук формули I

Переважає сполуки формули I включають ті з них, в яких R^1 означає пирид-3-ильну або пирид-4-ильну групу

Інші переважні сполуки формули I включають ті з них, в яких R^1 означає водень, незаміщений феніл або феніл, заміщений одним або двома заступниками У тому випадку, коли R^1 означає заміщений феніл, переважні заступники на вказаному фенілі вибирають незалежно з (C_1-C_6) алкілу, нїтро, ціано, галогену, CF_3 , (C_1-C_5) алкілу, заміщеного CF_3 , (C_1-C_5) алкокси, заміщеного CF_3 , і $O-CF_3$

Інші переважні сполуки формули I включають ті з них, в яких n приймає значення від 1 до 6 При цьому більш переважними є сполуки, в яких n означає 1 або 2

Інші переважні сполуки формули I включають ті з них, в яких Z означає CH_2

Інші переважні сполуки формули I включають ті з них, в яких X означає CH_2

Інші переважні сполуки формули I включають ті з них, в яких X і Z означають CH_2 , R^1 означає водень і n означає нуль

Інші варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки формули I, в яких

Z означає NH ,

Z означає NR^2 , і R^2 означає (C_1-C_6) алкіл,

Z означає NR^2 , і R^2 означає феніл,

Z означає NR^2 , n означає нуль і R^1 означає феніл або заміщений феніл,

один з R^1 і R^2 являє собою арил або гетероарил або

обидва R^1 і R^2 вибирають з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу і заміщеного гетероарилу

Переважає сполуки формули I включають наступні сполуки, не обмежуючись ними

2-(ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота,

(+)-2-(ендо)-амінобіцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота,

(-)-2-(ендо)-амінобіцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота,

2-(ендо)-бензиламіно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота і

2-(ендо)-фенілетиламіно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилат

Переважає сполуки формул II, III і IV включають

ють ті з них, в яких R^7 означає водень, (C_1-C_6) алкіл або бензил В одному варіанті реалізації винаходу сполуки формул II, III і IV включають R^7 , де вказаний R означає (C_1-C_6) трет-алкіл, наприклад, трет-бутил

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі являють собою ліганди метаботропного рецептора глутамату і використовуються при лікуванні множини нервових і психічних захворювань Приклади нервових захворювань, які можна лікувати з використанням сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей, включають серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації, церебральну ішемію (наприклад, при мозковому ударі і зупинці серця), травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, судом, перинатальну гіпоксію, пошкодження нейронів при гіпогікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від опіатів, бензодіазепинів, кокаїну, нікотину або етанолу або звикання до них), симптоми абстиненції при залежності від лікарських засобів або алкоголю, пошкодження очей і ретинопатію, розлади пізнавальної здатності, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, блювоту, набряк мозку, гострий або хронічний біль, розлади сну, хворобу Туретта, дефіцит уваги і пізню дискінезію Приклади психічних захворювань, які можна лікувати сполуками формули I і їх фармацевтично прийнятними солями, включають шизофренію, тривогу і споріднені захворювання (наприклад, стан загального нервоного, панічну атаку і пов'язані зі стресом захворювання, такі як посттравматичний стрес-синдром), депресію, біполярний розлад, психоз і нав'язливий стан

Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти сполук формули I Кислоти, які використовуються для приготування фармацевтично прийнятних солей вищезгаданих сполук по даному винаходу, включають такі, які утворюють нетоксичні солі приєднання кислоти, наприклад, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі солі, як гідроклорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислий цитрат, тартрат, бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензопсульфонат, п-толуолсульфонат і памеат [наприклад, 1,1'-метил ен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)]

Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних солей приєднання основи сполук формули I Все вказані солі отримують на основі традиційної методики Хімічні сполуки, які використовуються як реагенти для отримання фармацевтично прийнятних солей приєднання основи по даному винаходу, включають такі, які утворюють нетоксичні солі приєднання основи при взаємодії з кислотними сполуками формули I Вказані нетоксичні солі приєднання основи включають ті з них, які отримують на основі таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій, магній і ін

Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних солей приєднання основи сполук формули I

вичної композиції, що застосовується для лікування у ссавців такого захворювання або стану, відносно якого відомо, що лікування або профілактика можуть бути проведені або полегшені за рахунок модуляції (наприклад, підвищення або зниження) нейротрансмісії глутамату, і яка включає певну кількість сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна для лікування такого захворювання або стану, і фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або стану, відносно якого відомо, що лікування або профілактика можуть бути проведені або полегшені за рахунок модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавців, і який включає введення вказаному ссавцеві, при наявності в цьому необхідності, ефективної для лікування такого захворювання або стану кількості сполуки формули I або II фармацевтично ефектвної солі

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при втопленні, задушенні, електротравмі або передозуванні лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невродатію сітчатки, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, посттравматичний стрес-синдром, панічна атака, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, яка включає ефективну для модуляції нейротрансмісії глутамату кількість сполуки формули I або II фармацевтичне прийнятної солі і фармацевтичне прийнятний носій

Даний винахід також відноситься до способу лікування стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при втопленні, задушенні, електротравмі або передозуванні лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіа-

тів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невродатію сітчатки, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, панічну атаку розлад, посттравматичний стрес-синдром, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, який включає введення ссавцеві, потребуючому такого лікування, ефективну для модуляції нейротрансмісії глутамату кількість сполуки формули I або II фармацевтичне прийнятної солі

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування захворювання або стану, відносно якого відомо, що лікування або профілактика можуть бути проведені або полегшені за рахунок модуляції (наприклад, підвищення або зниження) нейротрансмісії глутамату, і яка включає певну кількість сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, яка ефективна для лікування такого захворювання або стану, і фармацевтичне прийнятний носій

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або стану, що полягає в тому, що лікування може бути проведене або полегшене шляхом модуляції нейротрансмісії глутамату у ссавця, і який включає введення вказаному ссавцеві, при необхідності такого лікування, ефективної для модуляції нейротрансмісії кількості сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід також відноситься до способу лікування стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при утопленні, задушенні, електротравмі або передозуванні лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невродатію сітчатки, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, панічну атаку, посттравматичний стрес-синдром, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у ссавців, який включає введення ссавцеві, при наявності необхідності в такому лікуванні, ефективної для лікування вказаного стану кількості сполуки формули I

Даний винахід також відноситься до фармацев-

втичної композиції, що застосовується для лікування стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний атрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при утопленні, задушенні, електротравмі або передозуванні лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невротичну спінку, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, панічну атаку, посттравматичний стрес-синдром, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у свавця, яка включає кількість сполуки формули I, ефективну для лікування вказаного стану, і фармацевтичне прийнятний носій

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або стану, що полягає в тому, що лікування може бути проведене або полегшене шляхом модуляції нейротрансмісії глутамату у свавця, який включає введення свавцеві, потребуючому такого лікування

сполуки формули I або II фармацевтичне прийнятної солі,

інгібітору повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертраліну, флуоксетину, флувоксаміну, пароксетину, циталопраму, фенфлураміну, фемоксетину і інш.) або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірону, флезиноксану і інш.) або фармацевтично прийнятної солі такого інгібітору або ліганду,

при тому, що кількості сполуки формули I і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, ті, що використовуються в рамках цього методу, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування захворювання або стану, яке полягає в тому, що лікування може бути проведене або полегшене шляхом модуляції нейротрансмісії глутамату у свавця, яка включає

сполуку формули I або II фармацевтично прийнятну сіль,

інгібітор повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертралін, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, фенфлурамін, фемоксетин і інш.) або ліганд рецептора серотоніну-1 A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірон, флезиноксан і інш.) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітору або ліганду,

фармацевтично прийнятний носій,

при тому, що кількості сполуки формули I і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в композиції, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або стану, що полягає в тому, що лікування його може бути проведене або полегшене шляхом модуляції нейротрансмісії глутамату у свавця, який включає введення свавцеві, потребуючому такого лікування

сполуки, що модулює нейротрансмісію глутамату, або II фармацевтично прийнятної солі,

інгібітору повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертраліну, флуоксетину, флувоксаміну, пароксетину, циталопраму, фемоксетину, фенфлураміну і інш.) або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірону, флезиноксану і інш.) або фармацевтично прийнятної солі такого інгібітору або ліганду,

при тому, що кількості сполуки, що модулює нейротрансмісію, і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в рамках цього методу, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування захворювання або стану, що полягає в тому, що лікування може бути проведене або полегшене шляхом модуляції нейротрансмісії глутамату у свавця, яка включає

сполуку, що модулює нейротрансмісію глутамату, або II фармацевтично прийнятну сіль,

інгібітор повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертралін, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, фенфлурамін, фемоксетин і інш.) або ліганд рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірон, флезиноксан і інш.) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітору або ліганду,

фармацевтично прийнятний носій,

при тому, що кількості сполуки, що модулює нейротрансмісію, і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в композиції, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний атрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при утопленні, задушенні, електротравмі або передозуванні лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів,

нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невропатію сітчатки, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, панічну атаку, посттравматичний стрес-синдром, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у свавців, який включає введення свавців, при наявності необхідності в такому лікуванні

сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі,

інгібітору повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертраліну, флуоксетину, флувоксаміну, пароксетину, циталопраму, фенфлураміну, фемоксетину і інш.) або ліганду рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірону, флезиноксану і інш.) або фармацевтично прийнятної солі такого інгібітору або ліганду,

при тому, що кількості сполуки формули I і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що використовуються в рамках цього методу, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що застосовується для лікування захворювання або стану, вибраного з групи, що включає мозковий удар, церебральну ішемію, травму спинного мозку, травму голови, хворобу Альцгеймера, хорею Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсію, деменцію, викликану СНІДом, м'язові спазми, головний біль по типу мігрені, неутримання сечі, психоз, судоми, перинатальну гіпоксію, гіпоксію (таку, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при утопленні, задушенні, електротравмі або передозування лікарських препаратів або алкоголю), зупинку серця, пошкодження нейронів при гіпотонії, хімічну залежність і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатію, невропатію сітчатки, шум у вухах, ідіопатичну і викликану ліками хворобу Паркінсона, тривогу (наприклад, панічну атаку, посттравматичний стрес-синдром, загальний стан неспокою, звичайні фобії і соціальні фобії), шизофренію, депресію, біполярний розлад, нав'язливий стан, хворобу Туретта, блювоту, набряк мозку, хронічний і гострий біль, пізню дискінезію і серцеву недостатність, що розвивається після шунтування серця і трансплантації у свавців, яка включає

сполуки формули I або II фармацевтично прийнятну сіль,

інгібітор повторного захоплення серотоніну (наприклад, сертралін, флуоксетин, флувоксамін, циталопрам, пароксетин, фенфлурамін, фемоксетин і інш.) або ліганд рецептора серотоніну-1A (5HT_{1A}) (наприклад, буспірон, флезиноксан і інш.) або фармацевтично прийнятну сіль такого інгібітору або ліганду,

фармацевтично прийнятний носій,

при тому, що кількості сполуки формули I і інгібітору повторного захоплення серотоніну або ліганду рецептора 5HT_{1A}, що містяться в цій композиції, такі, що поєднання двох активних інгредієнтів виявляється ефективним для лікування такого захворювання або стану

Якщо особливо не обумовлене інше, алкільні групи, так само як і алкільні угруповання в інших групах (наприклад, в алкокси), що розглядаються можуть бути лінійними або розгалуженими, (наприклад, являють собою трет-бутил) і можуть також бути циклічними (наприклад, являють собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил) або це може бути лінійна або розгалужена група, що містить циклічні частини

Термін «лікування» в контексті даного опису стосується реверсії, ослаблення, придушення розвитку, а також до попередження захворювання або стану, до яких цей термін застосовується, або ж одного або більше симптомів такого захворювання або стану Термін «лікування» в контексті даного опису відноситься до акту лікування, визначеного в цьому абзаці

Якщо особливо не обумовлене інше, термін «галоген» в контексті даного опису відноситься до фтору, бром, хлору або йоду

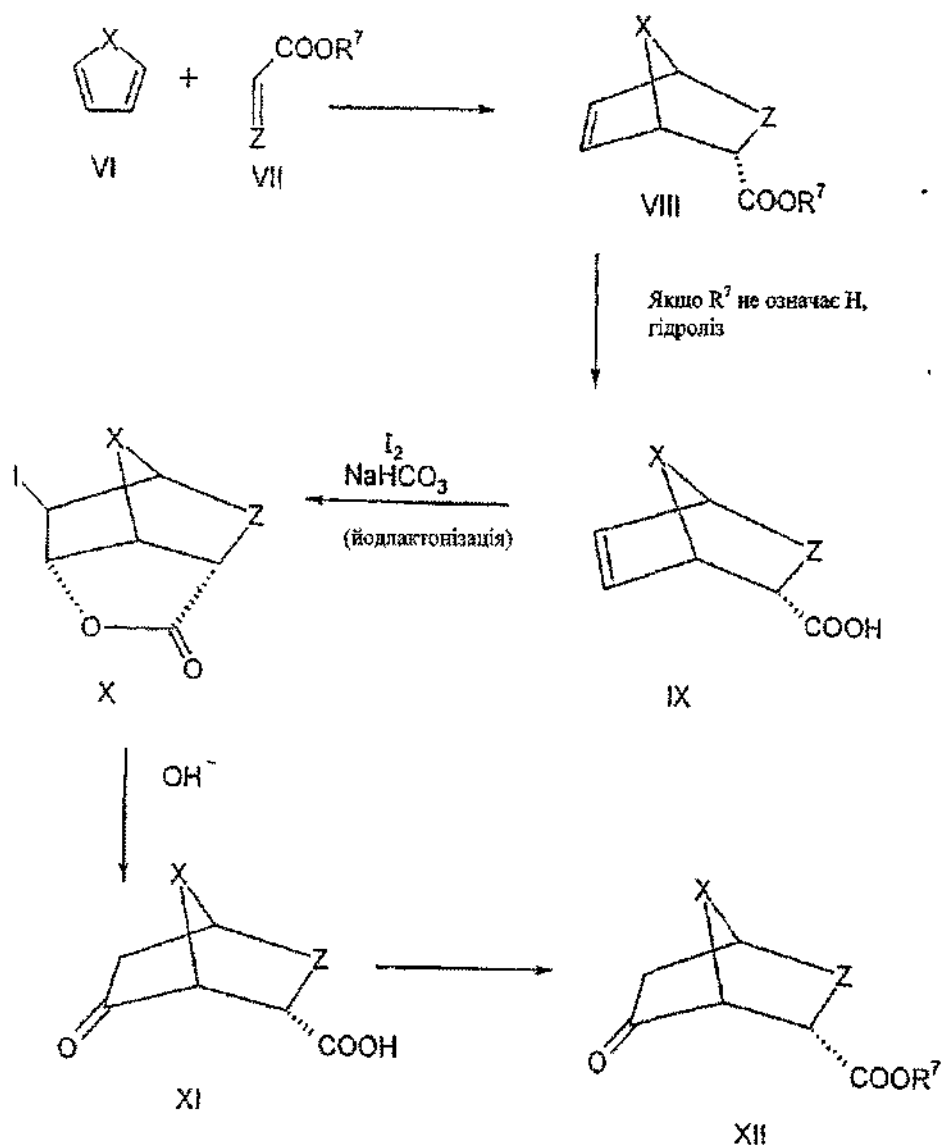
Сполуки формули I можуть містити хіральні центри і в зв'язку з цим існувати у вигляді різних енантіомерних і діастереомерних форм Даний винахід відноситься до всіх оптичних ізомерів і всіх інших стереоізомерів сполук формули I, до всіх рацемічних і інших сумішей вказаних сполук, а також до всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, визначених вище, які містять або використовують такі ізомери або їх суміші

Даний винахід як свій об'єкт охоплює також мічені ізотопами сполуки, які ідентичні тим, що описуються формулою I, але відрізняються від звичайних природних сполук тим, що один або більше атомів в них замінені атомом з іншою атомною масою або іншим масовим числом Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки по даному винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ¹⁸F і ³⁶Cl, відповідно Сполуки по даному винаходу і фармацевтичне прийнятні солі сполук, що розглядаються, які містять вказані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, також входять в об'єм даного винаходу Деякі мічені ізотопами сполуки по даному винаходу, наприклад, ті, які містять радіоактивні ізотопи, такі як ³H і ¹⁴C, використовують для вивчення розподілу ліків і/або субстрату по тканинах організму Особливо переважні ізотопи тритій, тобто ³H, і вуглець-14, тобто ¹⁴C, в зв'язку з легкістю їх отримання і простотою виявлення Крім того, введення важких ізотопів, таких як дейтерій, або ²H, може створити деякі переваги при лікуванні, що визначаються більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшити період напівжиття або дозволити зниження дозування, і, в зв'язку з цим, в ряді випадків може стати переважним Мічені ізотопами сполуки формули I по даному винаходу в основному можна отримувати, спідуючи процедурам, приведеним далі в Схемах і Способах отримання в даному описі, шляхом заміни неміченої сполуки

доступним реагентом, що містить ізотопну мітку
 Докладний опис винаходу
 Сполуки формули I можуть бути отримані згідно з методами, вказаними в Схемі 1. На реакційній

схемі 1 в поясненнях до неї, якщо особливо не обумовлене інше, n, X, Z, R, R² і R³, а також структурні формули I, II, III і IV визначені вище

СХЕМА 1



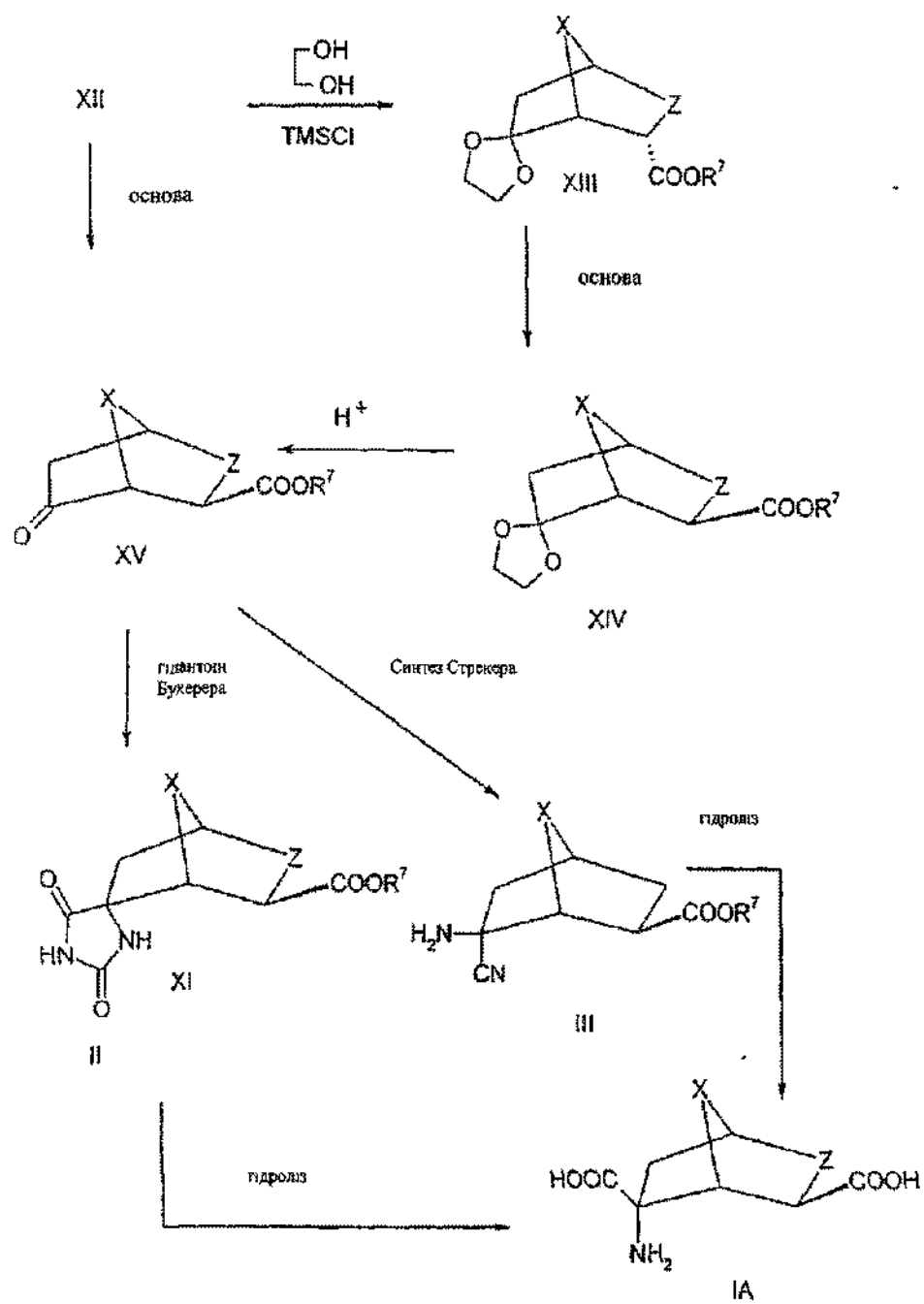
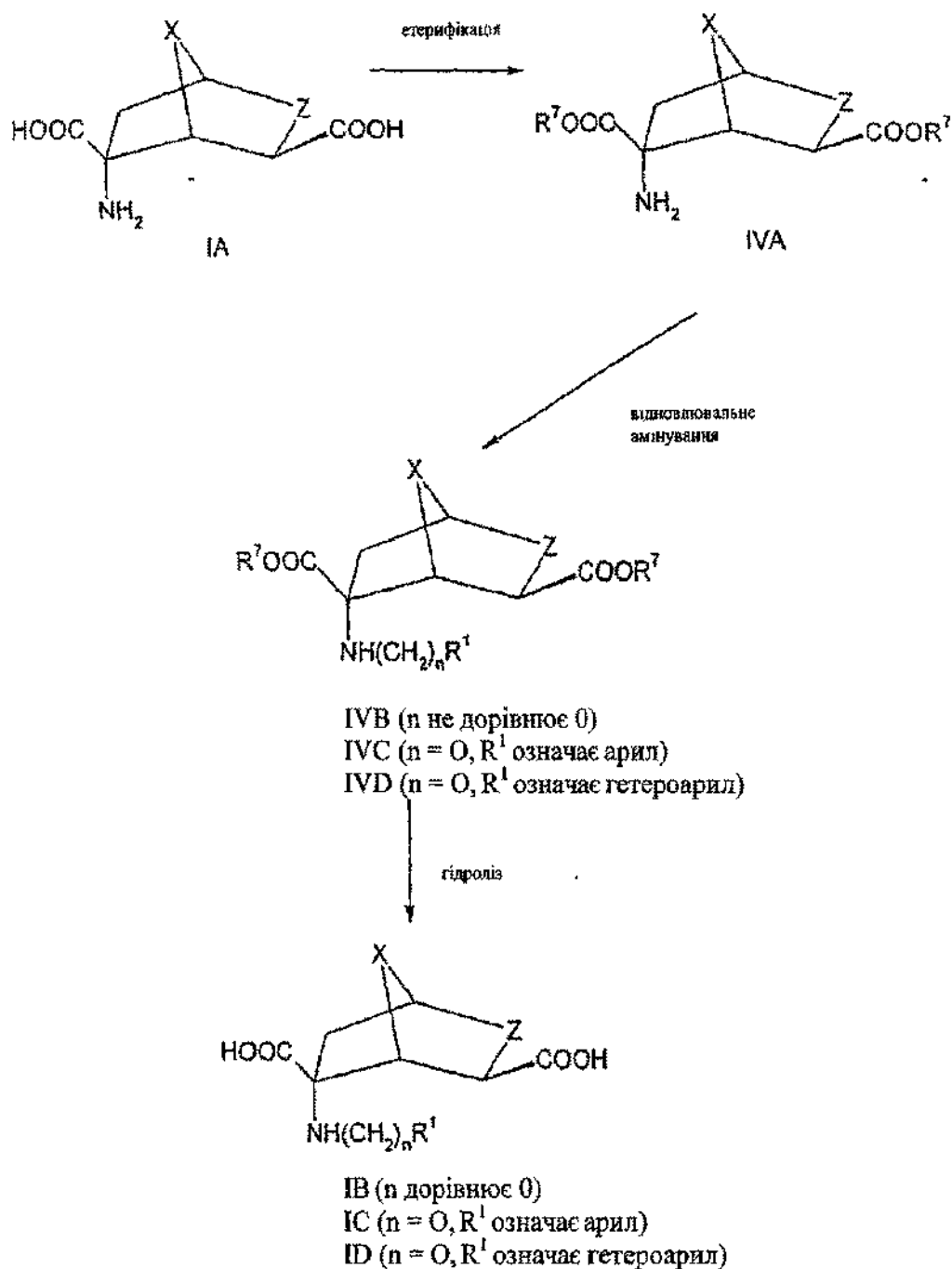


СХЕМА 2



На Схемі 1 показане отримання всіх сполук формули I, в якій Z означає нуль і R^1 означає водень. Такі сполуки, при розгляді їх в контексті Схеми 1, позначають як сполуки формули IA. У відповідності до Схеми 1, дієн формули VI взаємодіє з дієнофілом формули VII по механізму відомої реакції Дільса-Альдера (див. Organic Reactions, 1948, Vol. IV, pp. 1-173). Ця реакція може проводитися без розчинника або при наявності будь-якого розчинника з великої групи, що вклю-

чає воду, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, бензол, толуол і дихлоретан. Вона може проводитися під атмосферним тиском або в закритому резервуарі під тиском 1-10 атмосфер (101325 - 1013250 Па). Час реакції може варіювати в залежності від особливостей реакції Дільса-Альдера. Реакція може йти вже при змішуванні реагентів або може бути потрібні декілька днів для її завершення. У тому випадку, коли Z означає NR, початковий матеріал формули VII може утворюватися ін-

situ з відповідного альдегіду, в якому Z означає кисень, і аміну формули NB^nR , реакція може при цьому проводитися у воді (Tetrahedron Lett., 1990, 31, 2603, J. Amer. Soc., 1985, 107, 1768-1769, Bull. Chem. Soc. Japan, 1992, 65, 61).

Продукт реакції Дільса Альдера формули VIII, в якій R^1 відмінний від H, гідролізують до вільної кислоти з використанням водного розчину кислоти, такої як соляна кислота (HCl), бромистоводнева кислота (HBr) або сірчана кислота (H_2SO_4), або за допомогою водного розчину гідроксиду. Можна додати розчинник, такий як тетрагідрофуран, метанол, етанол або ізопропанол. Гідроліз проводять при температурі від приблизно 0°C до приблизно 150°C і переважно для нього температурою є діапазон від приблизно кімнатної температури до приблизно 65°C .

Проводять далі реакцію отриманої сполуки формули IX з йодом і основою по механізму йодолактонізації (J. Org. Chem., 1976, 41, 1229) з отриманням відповідної сполуки формули X. В основному вказану реакцію проводять в розчиннику, такому як вода, метанол, діетиловий ефір або тетрагідрофуран, або суміш двох або більше вищезгаданих розчинників, і основа звичайно являє собою бікарбонат лужного металу. У типовому випадку реакцію проводять при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C і переважно здійснюють її при температурі, приблизно відповідній температурі навколишнього середовища, протягом періоду часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 48 годин і звичайно протягом приблизно від 8 до 24 годин.

Йодолактоновий проміжний продукт формули X обробляють потім основою, в основному гідроксидом лужного металу у воді, метанолі або етанолі, або ж в суміші двох або більш вказаних розчинників відповідно до процедури Бастаансена (Bastiaansen, J. Org. Chem., 1995, 60, 4240) з отриманням відповідного проміжного продукту формули XI.

Потім проводять етерифікацію сполуки формули XI в стандартних умовах, відомих в техніці (наприклад, при реакції з діазометаном або триметилсилілдіазометаном, або з використанням триметилсилілхлориду і спирту, або ж за допомогою кислоти, такої як соляна або сірчана кислота, і спирту, або з використанням хлорформіату, такого як метил-, етил- або бензилформіат).

Кетонове угруповання в отриманому кетоефірі може бути захищене у вигляді кеталю при обробці етиленгліколем або ортоформіатом, таким як триметилортоформіат, в умовах дегідратації, таких як додання молекулярних сит або азеотропне видалення води, з отриманням захищеного проміжного продукту формули XIII. Для прискорення вказаної реакції можна використати каталізатор, такий як триметилсилілхлорид, або кислоту, таку як паратолуолсульфонова кислота, сірчана кислота або бензолсульфонова кислота, а також піридинію тозилат. Температура реакції може варіювати від приблизно температури навколишнього середовища до температури, приблизно відповідній точці кипіння із зворотним холодильником розчинника. Відповідні розчинники включають апротонні розчинники, такі як толуол, бензол, тетрагідрофуран,

диметоксиетан, метиленхлорид і дихлоретан. Обробка кетоефіру (XII) або кеталевого ефіру (XIII) основою, такою як метоксид натрію або етоксид натрію, в спиртовому розчиннику при температурі від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно температури кипіння із зворотним холодильником розчинника протягом від приблизно 6 годин до приблизно 5 днів, врівноважує ефір переважно в екзо-положенні. Декеталізація з використанням кислоти, такої як соляна, сірчана, шавлева або оцтова кислота, у воді, одній або в суміші з метанолом, тетрагідрофураном або діетиловим ефіром, дає проміжний продукт формули XV.

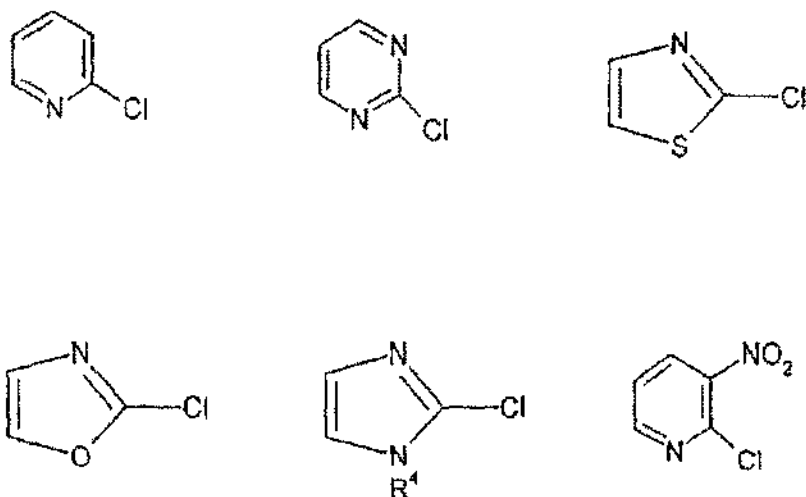
Потім проводять реакцію сполуки формули XV в умовах утворення гідантоїну Бухерера (див. J. Org. Chem., 1982, 47, 4081 і приведені в роботі посилання, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th Ed., 1978, p. 878) з отриманням проміжного продукту синтезу гідантоїну формули XL. Такі умови включають, наприклад, реакцію з ціанідом лужного металу і карбонатом амонію у воді, метанолі або етанолі при температурі від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно 150°C і під тиском від приблизно 150 фунт/дюйм² (850338 Па), протягом часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 48 годин. Гідроліз отриманого гідантоїну з використанням мінеральної кислоти або водного розчину гідроксиду лужного металу або водного розчину гідроксиду барію, в основному при температурі від приблизно 50°C до приблизно 150°C , дає бажаний кінцевий продукт формули IA.

В альтернативному випадку сполука формули XV може взаємодіяти в умовах проведення синтезу Стрекера (див. Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., 1992, p. 965, Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th Ed., 1978, p. 546) з утворенням альфа-амінонітрильного проміжного продукту формули III. Такі умови включають, наприклад, використання або (а) аміаку і ціанистоводневої кислоти, (б) ціаниду амонію, (в) ціаниду лужного металу і хлориду амонію, або (г) триметилсилілціаниду в спиртовому розчині, такому як метанол або етанол, необов'язково при додаванні кислоти, такої як оцтова кислота, при температурі від приблизно 20°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 0,5 до приблизно 24 годин, в основному при температурі від приблизно 40°C до 80°C протягом приблизно 1-8 годин. Гідроліз вказаного проміжного продукту по процедурі, описаній вище для гідантоїну, дає цільовий кінцевий продукт формули IA.

Як видно з Схеми 2, сполуки формули IA можна в описаних вище стандартних умовах етерифікувати з отриманням відповідних діефірів формули IVA. В отриманих діефірах та, що міститься в них вільна аміногрупа може бути далі піддана перетворенням в ході стандартної процедури відновлювального амінування з отриманням відповідних сполук формул IVB (п не дорівнює нулю), IVC (п дорівнює нулю і R^1 означає арил) і IVD (п дорівнює нулю і R^1 означає гетероарил). У тому випадку, коли є алкільна зв'язка R^1 з азотом аміногрупи в формулі I, тобто п не дорівнює нулю, сполука

формули I VA взаємодіє з відповідним альдегідом формули $R^1(CH_2)_nCHO$, де n дорівнює $n-1$ (тобто n на одиницю менше, ніж n), з утворенням сполуки формули IVB. Вказане вище відновлювальне амінування може бути проведено з використанням стандартних методів, відомих фахівцям із середнім рівнем знань в даній області. У типовому випадку реакцію проводять в присутності відновника, такого як ціанборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, боргідрид натрію, водень (або хімічне джерело водню, таке як мурашина кислота або форміат амонію) і металевого каталізатора, такого як платина, паладій або родій, цинк і соляна кислота, диметилсульфід борану або мурашина кислота, при температурі від приблизно -60°C до приблизно 50°C . Придатні для використання в даній реакції інертні розчинники включають нижчі спирти (наприклад, метанол, етанол і ізопропанол), діоксан, метиленхлорид, дихлоретан, оцтову кислоту і тетрагідрофуран (ТГФ). Переважно як розчинник використовують метиленхлорид або дихлоретан, як відновник триацетоксиборгідрид натрію і температура складає приблизно 25°C .

Сполуки формул IVC і IVD являють собою



Присутність на вказаних гетероарильних групах електрон-акцепторних угруповань, наприклад, ефірних, нтрильних, сульфових і нітрогруп, ще сильніше активує їх.

Сполуки формул IVB, IVC і IVD, що утворюються у вказаній вище реакції, можна перетворити у відповідні бажані сполуки формул IB, IC і ID шляхом їх гідролізу по відомих в техніці методах. Кислоти, придатні для проведення кислотного гідролізу сполук формули IVB, включають мінеральні кислоти, такі як фтористоводнева кислота, сірчана кислота, соляна кислота і бромистоводнева кислота. Основи, придатні для проведення лужного гідролізу сполук формули IVB, включають гідроксиди лужних металів і гідроксид барію. Температура для проведення кислотного і лужного гідролізу може варіювати від приблизно 0°C до приблизно 100°C . Переважно, вказані реакції проводять приблизно при температурі кипіння реакційної суміші із зворотним холодильником.

Інші сполуки формул IC і ID, в яких R^1 означає

сполуки, ідентичні сполукам формули IVB, з тим виключенням, що в них n дорівнює нулю і R означає арил або гетероарил, відповідно. Такі сполуки також можуть бути отримані з відповідних сполук формули IVA. У цьому випадку відбувається взаємодія відповідних сполук формули IVA із сполукою формули R^1X , де X означає йдучу групу, таку як галоген, трифлат, мезилат або тозилат. Реакцію звичайно проводять в розчиннику, такому як етанол, N,N -диметилформамід (ДМФ), N,N -диметилацетамід, ацетонітрил, нітрометен, діоксан або дихлоретан, переважно в ДМФ, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 160°C , переважно, від приблизно 80°C до приблизно 150°C .

Аналогічно можуть бути отримані сполуки формули IVD при взаємодії відповідної сполуки формули IVA з гетероароматичною сполукою формули AX, де A означає азотвмісний гетероцикл і X означає йдучу групу, визначену вище, яка знаходиться в орто-положенні по відношенню до азоту кільця. Нижче приведені приклади сполук формули AX.

заміщений арил або гетероарил, відповідно, можуть бути отримані із сполук формул IC і ID, в яких R^1 означає нітроарильну або нітрогетероарильну групу, відповідно, при використанні відомих в хімії методів синтезу. Так, наприклад, при використанні процедур, описаних Джеррі Марчем (Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th, edition, pp 721-725 і 1216-1217), нітрогрупа може бути відновлена до аміну. Знов утворений амін може бути заміщений іншими заступниками в ході діазотування і інших реакцій, описаних у вказаній роботі. Наприклад, ці способи дозволяють отримати сполуки формули I, в якій R^1 означає арильну або гетероарильну групу, заміщену аміно-, меркапто-групами, галогеном, ціано-групою або фенілом.

Початкові матеріали формул VI і VII, а також формул R^1X і AX - це або відомі з рівня техніка і комерційно доступні сполуки, або можуть бути легко отримані з комерційно доступних або відомих сполук з використанням відомих в техніці методів.

Якщо особливо не обумовлене інше, тиск, що використовується для проведення реакцій, не є важливим чинником. В основному, вказані реакції проводять під тиском від приблизно однієї (101325Па) до приблизно трьох атмосфер (303975Па), переважно під тиском навколишнього середовища (приблизно одна атмосфера) (101325Па).

Для отримання інших сполук формули I, спеціально не описаних в експериментальному розділі, можуть бути використані очевидні для фахівців із середнім рівнем знань в даній області поєднання приведених вище реакцій.

Ті сполуки формули I, які є основними за своєю природою, здатні утворювати безліч різних солей з неорганічними і органічними кислотами. Кислота, що використовується для приготування фармацевтично прийнятних солей додання кислоти основних за природою сполук по даному винаходу, повинна давати нетоксичні солі додання кислоти, наприклад, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, підробромід, підродид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат і памоат [наприклад, 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)]. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для можливості введення тваринам, часто на практиці бажано виділяти сполуки формули I з реакційної суміші у вигляді фармацевтично прийнятної солі і потім просто перетворювати її у вільну основу при обробці лужним реагентом, після чого перетворювати вільну основу на фармацевтично прийнятну сіль додання кислоти. Кислотно-адитивні солі основних сполук по даному винаходу легко отримують при обробці основних сполук по даному винаходу по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При обережному випаровуванні розчинника отримують бажану тверду сіль.

Ті сполуки формули I, які є кислими за своєю природою, здатні утворювати солі приєднання основи з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Ці солі отримують з використанням традиційних методик. Основи, які використовують як реагенти для приготування фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей по даному винаходу, повинні давати нетоксичні основно-адитивні солі з кислими сполуками формули I. Такі нетоксичні солі додання основи включають солі, отримані з використанням таких фармацевтично прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій, магній і інші. Вказані солі можуть бути легко отримані при обробці відповідних кислих сполук водним розчином, що містить фармакологічно прийнятні катіони, з подальшим випаровуванням досуха отриманого розчину, переважно під зниженим тиском. Альтернативно, вони також можуть бути отримані при змішуванні розчинів кислих сполук в нижчих спиртах і алкоксиду бажаного лужного металу, з подальшим випаровуванням досуха отриманого розчину тим же способом, що і раніше. У

будь-якому випадку, для гарантії завершення реакції і з метою підвищення виходу бажаного кінцевого продукту використовують стехіометричні кількості реагентів.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі (які загалом далі будемо називати як «активні з'єднання по даному винаходу»), являючи собою могутні антагоністи лігандів метаботропних рецепторів глутамату, можуть застосовуватися при лікуванні нейродегенеративних, психотропних і станів, викликаних прийомом ліків або алкоголю. У зв'язку з цим активні сполуки по даному винаходу можуть застосовуватися для лікування або профілактики мозкового удару, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, деменції, викликані СНІДом, м'язових спазмів, головного болю по типу мігрені, неутримання сечі, психозу, судом, перинатальної гіпоксії, гіпоксії (також, як стани, викликані зчавленням, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, а також виникаючі при утопленні, задусенні, електротравмі або передозування лікарських препаратів або алкоголю), зупинки серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, хімічної залежності і звикання (наприклад, залежність від алкоголю, опіатів, бензодіазепинів, нікотину, героїну або кокаїну або звикання до них), пошкодження очей, ретинопатії, невротичні сіпчатки, шуму у вухах, ідіопатичної і викликані ліками хвороби Паркінсона, неспокою, блювоти, набряку мозку, хронічного і гострого болю, пізньої дискінезії і серцевої недостатності, що розвивається після шунтування серця і трансплантації.

Для визначення активності терапевтичних засобів по даному винаходу в якості агоністів і антагоністів метаботропних рецепторів глутамату використовують наступну процедуру.

Клітини яєчника китайського хом'яка (CHO) трансфектують з використанням кДНК (mGluR2 і кДНК3) по кальцій-фосфатному методу. Відбирають позитивні на генетичні клони (G418, Gibco, 500-700мкг/мл) і аналізують їх в полімераза-ланцюговій реакції із зворотною транскриптазою 3Т-ПЛР на наявність mGluR2 мРНК (з використанням праймерів для mGluR2 5'-AAG TGC CCG GAG AAC TTC AAC GAA-3' і 5'-AAA GCG ACG ACG TTG TTG AGT CCA-3'). Позитивні клони вирощують до злиття і визначають реакцію на цАМФ в присутності 10мкМ форсколіну. Кліони, що злилися заморожують і зберігають в рідкому азоті.

Клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), стабільно трансфected метаботропним рецептором глутамату пацюка mGluR2, ростять до злиття на середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM) (номер 11960-044 в каталозі Гібко (Gibco)), що містить 10% діалізованої навкопелідної сироватки теляти, 1% проліну, 0,11мг/мл піруват натрію, 0,5мг/мл генетицину, 2мМ L-глутаміну і пеніцилін/стрептоміцин. Клітини збирають з використанням 5мМ розчину етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) і потім центрифугують їх з швидкістю 800 об/хв при 4°C (в центрифугі з охолодженням). Осад, що залишився ресуспендують в фосфатно-буферному розчині, що містить 30мМ HEPES (Gibco, catno, 15630-080), 5мМ

хлориду магнію (MgCb), 300мкМ 3-ізобутил-1-метилксантину (ІБМК) і 0,1% декстрази. Клітинну суспензію вносять по 200мкл в поліпропіленові плоскодонні пробірки, які потім вміщують на 22 хвилини в нагріту до 37°C водяну баню. Якщо сполуку досліджують на антагоністичну активність, її вміщують в баню з клітинами для попередньої інкубації протягом перших 11 хвилин. По закінченні 11 хвилин додають 5мкМ форсколіну і сполуку, що досліджується у відомій концентрації і продовжують інкубацію ще протягом 11 хвилин. Якщо сполуку досліджують на агоністичну активність, клітки струшують в бані протягом перших 11 хвилин і потім на 11 хвилин інкубації, що записалися додають 5мкМ форсколіну і агоніст у відомій концентрації. У будь-якому випадку реакцію зупиняють додаванням 25мкл 6N перхлорної кислоти (ПХК) і відразу переносять пробірки у водяну баню з льодом. Доводять рН кожного зразка приблизно до 8,0 шляхом додавання гідроксиду калію (KOH) і стабілізують його додаванням Trisа, рН 7,4. Аліквоти по 25мкл аналізують за допомогою комерційного набору для оцінки рівня конкурентного скріплення (Amersham TRK 432). Потім зразки осаджують на GF/B фільтри, змочені в 0,5% PEI, за допомогою 96-пунктового пристрою для збору клітин Скатрон (Skatron). На рідинному сцинтиляційному лічильнику 1205 Betaplate проводять кількісну оцінку зразків.

Отримані на лічильнику Betaplate значення в імпл/хв переводять в пмоль цАМФ/мг білка/хвилину інкубації з форсколіном з використанням програми Excel. З даних концентраційної кривої обчислюють значення EC_{50} і IC_{50} .

Нижче приведена методика визначення агоністичної активності терапевтичних засобів по даному винаходу в якості агоністів метаболічних рецепторів глутамату.

Клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), стабільно трансфоровані метаболічним рецептором глутамату пацюка mGluR2, ростять до злиття на середі DMEM (номер 11960-044 в каталозі Гібко (Gibco)), що містить 10% діалізованої навколоплідної сироватки теляти, 1% проліну, 0,11мг/мл пірватату натрію, 0,5мг/мл генетицину, 2мМ L-глутаміну і пеніцилін/стрептоміцин. Клітини збирають з використанням 5мМ розчину EDTA і гомогенізують в ручному скляно-тефлоновому гомогенізаторі (10 ударів), після чого додають 50 об'ємів фосфатно-буферного розчину (ФБР), і розчин центрифугують зі швидкістю 18000 об/хв протягом 10 хвилин при 4°C. Осад гомогенізують і ресуспендують в буфері для аналізу (100мМ HEPES, 1мМ EGTA, рН 7,5) в концентрації, яка дає приблизно 0,009мг білка/осередок. Перед самим початком експерименту готують реакційну суміш, що містить 6мМ MgCb, 0,5мМ аденозинтрифосфату (АТФ), 0,5мМ 3-ізобутил-1-метилксантану (ІБМК), 0,1 мМ гуанозинтрифосфату (ГТФ), 10мМ фосфокреатину, 0,31мг/мл креатинфосфокинази (вказані кінцеві концентрації в тесті). Послідовно на 96-пунктове поліпропіленове плато вносять 20мкл сполуки, що досліджують, 20мкл форсколіну (кінцева концентрація 5мкМ), 20мкл реакційної суміші і 40мкл тканинних екстрактів. Плато інкубують - в нагрій до 37°C водяній бані протягом 15 хвилин. Реакцію

зупиняють додаванням 50мкл 40мМ EDTA. Потім плато переносять в лід і струшують протягом 10-15 хвилин, після чого відбирають аліквоту 25мкл для аналізу в комерційному пристрої для оцінки рівня конкурентного скріплення (Amersham TRK 342). Після витримання в холодильнику протягом 2-18 годин зразки осаджують на GF/B фільтри, змочені в 0,5% поліетиленіміні (PEI), за допомогою 96-пунктового пристрою для збору клітин Скатрон (Skatron). На рідинному сцинтиляційному лічильнику 1205 Betaplate проводять кількісну оцінку зразків.

Отримані на лічильнику Betaplate значення в імпл/хв переводять в пмоль цАМФ/осередок з використанням програми Excel. Активність агоністів визначають по проценту зниження сигналу форсколіну, також в програмі Excel. По графіку лінійної регресії концентрацію-відповідь обчислюють значення EC_{50} .

Композиції по даному винаходу можуть бути приготовані традиційним способом з використанням одного або більше фармацевтичних прийнятних носіїв. Так, активні сполуки по даному винаходу можуть бути введені в композицію для перорального, трансбукального, трансдермального (наприклад, у вигляді пластирів), інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного) або ректального застосування або з отриманням форми, придатної для введення інгаляцією або інсуфляцією.

Фармацевтичні композиції, придатні для перорального застосування, можуть мати вигляд, наприклад, таблеток або капсул, отриманих традиційними способами з використанням фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як зв'язувальні речовини (наприклад, желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза), наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або фосфат кальцію), замаслювачі (наприклад, стеарат магнію, тальк або кремнезем), засоби, сприяючі розкладанню (наприклад, картопляний крохмаль або натрій-гіколят крохмалю), або зволожувачі (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті оболонкою за допомогою відомих в техніці методів. Рідкі препарати для перорального введення можуть, наприклад, мати вигляд розчинів, сиропів або суспензій, а також можуть являти собою сухий продукт, який перед вживанням розводять водою або іншим придатним носієм. Вказані рідкі препарати можуть бути приготовані традиційними методами з використанням фармацевтично прийнятних добавок, таких як засоби, сприяючі суспендуванню (наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлоза або гідрогенізовані харчові жири), емульгатори (наприклад, лецитин або аравійська камедь), неводні носії (наприклад, мигдалеве масло, складний ефір жирних кислот або етиловий спирт), і консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Композиція для трансбукального введення може мати вигляд таблеток або льодяників, приготованих традиційним способом.

Активні сполуки по даному винаходу можуть

бути включені до складу композиції, придатної для парентерального введення ін'єкцією, включаючи звичайну методику катетеризації і інфузію. Композиції для ін'єкцій можуть бути приготовані в стандартній дозованій формі, наприклад, в ампулах або в контейнерах для багаторазового використання з доданням консерванту. Вказані композиції можуть являти собою суспензії, розчини або емульсії в масляному або водному носії, які можуть містити засоби, що полегшують приготування композицій, наприклад, агенти, сприяючи суспендуванню, стабілізуючі і/або диспергуючі засоби.

Альтернативно, активний інгредієнт може являти собою порошкоподібний препарат, який розводиться перед вживанням відповідним носієм, наприклад, стерильною водою без пірогенів.

Активні сполуки по даному винаходу можуть бути також приготовані у вигляді ректальних композицій, таких як супозиторії або утримуючі клізми, наприклад, що містять звичайну для супозиторіїв основу, таку як масло какао або інші гліцериди.

Для інтраназального введення або введення інгаляцією активні сполуки по даному винаходу готуються для доставки у вигляді розчину або суспензії з поршневого контейнера, що вивільняється пацієнтом при натисненні на контейнер або на поршень, або у вигляді аерозольного розпилення з контейнера або інгалятора, в яких використовується відповідний стислий пропелент, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, двоокис вуглецю або інший прийнятний газ. У випадку аерозольного балончика стандартна доза може відмірюватися клапаном, що вивільняє потрібну кількість. Контейнер або розпилювач, що знаходиться під тиском, можуть включати розчин або суспензію активної сполуки. Капсули, що застосовуються в інгаляторі або інсуфляторі і картриджі (виконані, наприклад, з желатину) можуть містити порошкоподібну суміш сполуки по даному винаходу і відповідний порошок основи, такий як лактоза або крохмаль.

Доза активної сполуки по даному винаходу, що пропонується для перорального, парентерального або трансбукального введення середньостатистичній дорослій людині у вказаних вище умовах (наприклад, при мозковому ударі), складає від 0,01 до 50 мг/кг активного інгредієнта на одиницю дози, яка може вводитися від 1 до 4 разів на день.

Аерозольні форми, призначені для лікування вказаних вище станів (наприклад, мозкового удару) у середньостатистичної дорослої людини, переважно готують так, щоб кожна доза, що відмірюється або «вприск» аерозолі містив від 20 мг до 1000 мг сполуки по даному винаходу. Загальна денна доза аерозольної форми складає від 100 мг до 10 мг. Ця доза може бути розбита на декілька прийомів, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів на день, що містять, наприклад, по 1, 2 або 3 дози кожна.

Приведені нижче приклади пояснюють отримання сполук по даному винаходу. У них використовують комерційні реагенти без додаткового очищення. Точки плавлення не коректують. Якщо особливо не обумовлене інше, все дані ЯМР вказують при 250, 300 або 400 МГц в дейтерохлороформі, вказують у вигляді частин на мільйон (8) і відносять до синхронізуючого сигналу дейтерію

розчинника в зразку. Всі неводні реакції проводять в сухому скляному посуді із застосуванням сухих розчинників в інертному середовищі для зручності і збільшення виходу. Якщо особливо не обумовлене інше, всі реакційні суміші перемішують з використанням магнітної мішалки. І також, якщо не обумовлене інше, всі дані по мас-спектру отримують з використанням умов, сприяючих вияву хімічних взаємодій. Температура навколишнього середовища або кімнатна температура відповідає 20-25°C. Точки плавлення не коректують.

У приведених нижче Прикладах 1-14 описані деякі сполуки формули I. Ці приклади дані тільки для ілюстрації різних аспектів даного винаходу, їх ні в якій мірі не треба розглядати як такі, що обмежують даний винахід, який більш повно розкривається далі в описі і визначається прикладеною формулою винаходу.

Приклад 1

2-(Ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-, 6-(екзо)- дикарбонова кислота

А. Гидантоїн метил біцикло[2.2.1]гептан-2-он-6-карбоксилату (суміш 85-15 ендегекзогидантоїнового азоту)

До суміші метил біцикло[2.2.1]гептан-2-он-6-екзо-карбоксилату (0,557 г, 3,31 ммоль, J Org Chem, 1995, 60, 4240-4245) і карбонату амонію (1,6 г, 16,65 ммоль) у воді (9 мл) і метанолу (9 мл) додають ціанід калію (0,456 г, 7 ммоль). Суміш нагрівають до 41,5°C і перемішують протягом ночі. Потім суміш розбавляють водою і проводять повторну екстракцію етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують з отриманням білої твердої речовини. Вказану тверду речовину очищують флеш-хроматографією на силікагелі (40 x 80 мм) при проведенні елюції в наступному режимі: 50% етилацетат/гексан - 112 мл - пусто, 42 мл неідентифіковані домішки, 332 мл - пусто, 332 мл - 0,299 г цільового продукту у вигляді білої твердої речовини, яка характеризується наступними параметрами: ¹H ЯМР (CDCl₃) (основний діастереомер з азотом ендо-підантоїну) 8,10,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,81 (к, J=4,5 Гц, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,26 (с, 1H), 2,04 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,92 (дт, J=3,5, 12,25 Гц, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,30 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,20 (д, J=12,7 Гц, 1H).

Б. 2-(Ендо)аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2,6-ди(екзо) карбонова кислота. Суміш метил біцикло[2.2.1]гептан-2-он-6-екзо-карбоксилату підантоїну (0,10 г, 0,41 ммоль) в 6N соляній кислоті (10 мл) нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 24 годин, потім охолоджують і витримують при температурі навколишнього середовища протягом 72 годин. Далі реакційну суміш концентрують під вакуумом з отриманням білої твердої речовини. Вказану тверду речовину розчиняють у воді з допомогою 2 крапель 6N соляної кислоти і наносять на іонообмінну колонку Дауекс (Dowex) 50 x 8100 (7 мл смоли, отриманої при елюції водою до досягнення в елюєнті рН 4). Колонку елюють водою до досягнення рН 4,5. Елюцію продовжують з використанням 1N гідроксиду амонію. Позитивні по нінгідрину фракції збирають і ліофілізують з отриманням 0,032 г білого твердого продукту, який характеризується

наступними параметрами ^1H ЯМР (D_2O) δ 2,53 (с, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,20-2,16 (шс, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,75 (д, $J=11,8\text{Гц}$, 1H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,52-1,44 (м, 1H), 1,28-1,20 (м, 1H), 1,08 (дд, $J=2,7$, 13,5Гц, 1H), APCI MS $m/e = 200,2$ ($P+1$)

Приклад 2

(+)-2-(Ендо)-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонової кислоти гідрохлорид і (-)-2-(ендо)-аміно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонової кислоти гідрохлорид

А Гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонової кислоти

Розчин метил гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-екзо-карбоксилату (1,02г, 4,28ммоль) в 6N соляній кислоті (20мл) нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 1 години. При охолодженні до температури навколишнього середовища осаджується білий твердий матеріал. Вказану тверду речовину збирають і висушують на повітрі з отриманням 0,776г цільового продукту, який характеризується наступними параметрами ^1H ЯМР (D_2O) δ 2,65 (шс, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,25 (с, 1H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,58-1,46 (спотворений т, 1H), 1,34-1,19 (спотворений т, 2H)

Б Розділення гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-екзо-карбонової кислоти на енантіомери

Гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонову кислоту (0,776г) об'єднують з метанолом (20мл) і додають (S)-(-)- α -метилбензиламін (0,470мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Протягом цього періоду розчин стає однорідним і потім з нього випадає білий осад. Осад збирають (0,50г) і двічі кристалізують з метанолу. Повторно кристалізовану сіль обробляють 1N соляною кислотою і декілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднаний органічний шар висушують над сульфатом магнію і концентрують з отриманням 0,120г (-) енантіомера гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонової кислоти, який характеризується спектром ЯМР ідентичним такому у рацемічного матеріалу і має $[\alpha]_D = -36,11$ ($c = 0,925$, метанол). Результати хіральної ВЕРХ (колонка з chiralcel OG, суміш 95/5 гексана/етанола з 0,1% трифтороцтовою кислотою (розчинником), швидкість течії = 1 мл/хв, виявлення в УФ при 214 нм) показують, що сполука характеризується 100% енантіомерною чистотою з часом утримання 14,5 хвилин.

Об'єднують маточну рідину, що залишилася від розділення вказаної вище солі, і обробляють її 1N соляною кислотою. Повторна екстракція етилацетатом дозволяє отримати гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонову кислоту, збагачену (+) енантіомером. Вказаний матеріал обробляють (R)-(+)- α -метилбензиламіном, як вказано вище, з отриманням 0,066г (+)-гідантоїн біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яка має $[\alpha]_D = +32,77$ ($c = 0,900$, метанол). Хіральна ВЕРХ, проведена по вказаному вище методу, показала, що в зразку на 98,1% переважає вказаний енантіомер і час його утримання становить 17,56 хвилин.

В (+)-2-(Ендо)-аміно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзот), 6-(екзо)-дикарбонової кислоти гідрохлорид

Гідантоїн (+)-біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-

карбонова кислота (0,098г, 0,4ммоль) об'єднують з 6N соляною кислотою (20мл) і нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш концентрують під вакуумом з отриманням 0,095 г цільового продукту, який має $[\alpha]_D = +20,31$ ($c = 1,07$, метанол).

Г (-)-2-(Ендо)-аміно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо), 6-(екзо)-дикарбонової кислоти гідрохлорид

З використанням описаної вище процедури гідролізу гідантоїн (-)-біцикло[2 2 1]гептан-2-он-6-карбонову кислоту перетворюють в (-) цільовий продукт, який має $[\alpha]_D = -24,06$ ($c = 0,575$, метанол).

Приклад 3

2-(Ендо)-бензиламіно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота

А Диметил 2-(ендо)-бензиламіно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилат

Суміш диметил 2-(ендо)-аміно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату (0,25г, 1,1ммоль) (див нижче Спосіб отримання 1), метиленхлориду (10мл), бензальдегіду (0,134мл) і триацетоксиборгідриду натрію (1,2г, 5,5ммоль) перемішують протягом 16 годин. Реакцію зупиняють доданням 0,5N HCl (20мл) і перемішують протягом 30 хвилин. Розділяють фази, і органічний шар промивають насиченим водним розчином бікарбонату, водою і сольовим розчином. Органічний шар висушують над сульфатом магнію і концентрують з отриманням 0,225г безбарвного масла. Вказане масло хроматографують на силікагелі (з використанням картриджа Flash 40s від компанії Biotage (Charlottesville, Virginia, США), картридж Flash 40s містить sil KP) з наступним режимом елюції 10% етилацетат/гексан, 100 мл - пусто, 100 мл - 0,043 г диметил-2-(ендо)-бензиламіно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату у вигляді безбарвного масла, яке характеризується наступними параметрами ЯМР (CDCl_3) δ 7,31-7,29 (м, 5H), 3,73 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,51 (Абк, $\delta\nu_{13} = 40\text{Гц}$, $J=13\text{Гц}$, 2H), 3,32 (дд, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,28 (шс, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,59-1,54 (м, 1H), 1,45 (Абк, $\delta\nu_{13} = 24\text{Гц}$, $J=11\text{Гц}$, 2H), 1,10(дц, $J=3,13\text{Гц}$, 1H).

Б Гідроліз ефірних груп

Суміш диметил 2-(ендо)-бензиламіно-біцикло[2 2 1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату (0,04г, 0,126ммоль), отриманого відповідно до процедури попереднього розділу (А), і 6N HCl (5мл) нагрівають при 80°C протягом ночі. Потім додають ще 6N HCl (5мл), і реакційну суміш нагрівають при 103°C протягом 24 годин. Суміш охолоджують і концентрують. Дані ЯМР показують, що гідролізується одна складно-ефірна група. Залишок об'єднують з водою (5мл) і етанолом (5мл) і додають LiOH (0,15г, 6,2ммоль). Суміш нагрівають при температурі 65°C протягом 16 годин. Далі, реакційну суміш концентрують і велику частину твердої речовини, що залишилася відбирають етанолом. Потім вказаний твердий матеріал відділяють від етанольного розчину фільтруванням через целіт. Етанольний фільтрат концентрують з отриманням 0,242г білої твердої речовини. Вказаний твердий матеріал змивають 1N HCl (1мл) і на-

носять на колонку з іонообмінною смолою AG50w-x8 (0,15г, яка була заздалегідь промита водою доти, поки рН підвищився до 4,5) Вказану суміш перемішують протягом тижня Готують колонку SCX (0,5г сильного катіонообмінника, отриманого від компанії Burdick and Jackson (Muskegon, Мічиган, США) (номер по каталогу 9094), пропускаючи через неї воду до досягнення в елюенті рН 4,5 Іонообмінну смолу і її розчин наносять на колонку SCX і проводять елюцію в наступному режимі: вода, 3мл - невідомий матеріал, вода, 30мл - пусто, 1N гідроксид амонію, 28мл - 0,02г цільового продукту даного Прикладу, який характеризується наступними параметрами ЯМР (D_2O) δ 7,23-7,15 (м, 5H), 3,32 (Абк, $\delta\nu_{13}=20$ Гц, J-12Гц, 2H), 2,63 (с, 1H), 2,55 (дд, J=5, 9,5Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,87-1,81 (шд, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,41 (т, J=10,5Гц, 1H), 1,26 (м, 2H), 0,88 (г, J=11,5Гц, 1H), APCIMS, $p+1=290,2$

Приклад 4

2-(Ендо)-фенілетидаміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонова кислота

Слідуючи по суті вказаній вище процедури Прикладу 3, але при проведенні безпосереднього гідролізу LiOH (без стадії часткового кислотного гідролізу) з диметил 2-(ендо)-амінобіцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату (0,015г, 0,066ммоль), метиленхлориду (2мл), фенілацетальдегіду (0,01мл, 0,08ммоль) і триацетоксиборгдриду натрію (0,07г, 0,33ммоль) отримують цільову сполуку даного Прикладу Вказана цільова сполука даного Прикладу характеризується наступними параметрами ЯМР (D_2O) δ 7,19-7,11 (м, 5H), 2,70-2,44 (м, 5H), 2,38 (дд, J=5, 9Гц, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,82 (дд, J=3, 5, 13Гц, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,41 (т, J=10,5Гц, 1H), 1,24-1,16 (м, 2H), 0,85 (дд, J=2, 11,5Гц, 1H), APCIMS, $p+1=304,1$

Спосіб отримання 1 Гідрохлорид диметил 2-

(ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбоксилату

2-(Ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонову кислоту (0,010г, 0,05ммоль) розчиняють в метанолі (5мл) і розчин насичують газоподібним HCl Суміш нагрівають протягом ночі при температурі кипіння із зворотним холодильником Далі реакційну суміш охолоджують і концентрують з отриманням цільової сполуки вказаного Способу у вигляді білої твердої речовини, яка характеризується наступними параметрами ЯМР (CD_3OD) δ 3,84 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,90 (с, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,88 (д, J=11Гц, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,52 (дд, J=4,5, 11Гц, 1H), 1,34 (дд, J=1,9, 13,5Гц, 1H)

Спосіб отримання 2 Діетил 2ЧендоУаміно-біцикло [2.2.1]гептан-2-Гекзо)-дикарбоксилат

Сполука даного Способу отримання також застосовується для отримання сполук формули I 2-(ендо)-аміно-біцикло[2.2.1]гептан-2-(екзо)-6-(екзо)-дикарбонову кислоту (0,392г, 1,96ммоль) розчиняють в етанолі (15 мл), і розчин насичують газоподібним HCl Суміш нагрівають протягом ночі при температурі кипіння із зворотним холодильником Далі розчин концентрують і залишок обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію Вказану водну суміш потім обробляють карбонатом натрію для доведення рН до 10 Водний шар повторно екстрагують етилацетатом Об'єднаний органічний шар висушують над сульфатом магнію і концентрують з отриманням цільової сполуки даного Способу у вигляді блідо-жовтого масла ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,20-4,05 (м, 4H), 3,30 (дд, J=5, 8,5Гц, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,37 (дд, J=3, 4,8, 13Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,95-1,75 (шс, 2H), 1,55 (т, J=11Гц, 1H), 1,42 (Абк, $\delta\nu_{13}=23$ Гц, J=11Гц, 2H), 1,27-1,21 (м, 6H), 0,91 (дд, J=2, 13 Гц, 1H)