



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113223** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00

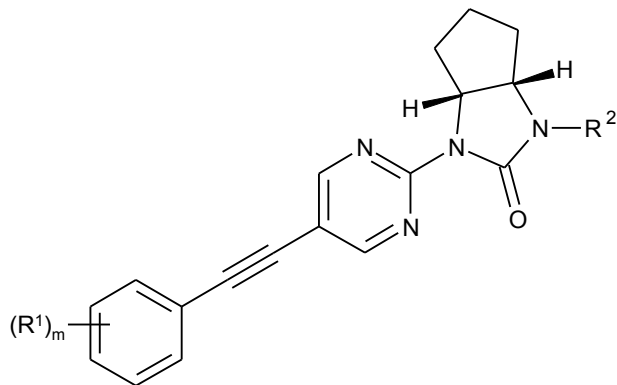
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 01613	(72) Винахідник(и): Єшке Георг (CH), Ліндемманн Лотар (CH), Штадлер Хайнц (CH), Віейра Ерік (CH)
(22) Дата подання заявки: 06.08.2013	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2016	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12180209.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2011/128279 A1, 20.10.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.08.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2015, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2013/066443, 06.08.2013	

(54) АРИЛЕТИНІЛПІРИМІДИНИ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до похідних етинілу формули I



де
 R^1 означає водень або галоген;
 R^2 означає C_{1-3} -алкіл або $-(CH_2)_n-O-CH_3$;

UA 113223 C2

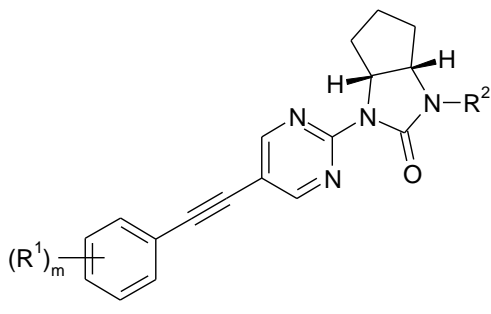
n дорівнює 2 або 3;

m дорівнює 1 або 2;

або до їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, рацемічних сумішей або відповідних енантіомерів та/або оптичних ізомерів, та/або стереоізомерів.

Виявлено, що сполуки загальної формули I є алостеричними модуляторами підтипу 5 метаботропного глутаматного рецептора (mGluR5) з покращеними властивостями для лікування шизофренії, когнітивних розладів, синдрому фрагільної X-хромосоми або аутизму.

Даний винахід відноситься до похідних етинілу формули I



де

R¹ позначає водень або галоген;

R² позначає C₁₋₃-алкіл або -(CH₂)_n-O-CH₃;

n дорівнює 2 або 3;

m дорівнює 1 або 2;

або їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, рацемічних сумішей або відповідних енантіомерів та/або оптичних ізомерів.

В даний час несподівано виявили, що сполуки загальної формули I є алостеричними модуляторами підтипу 5 метаботропного глутаматного рецептора (mGluR5) і демонструють вигідні біохімічні, фізико-хімічні і фармакодинамічні властивості, в порівнянні із сполуками з рівня техніки.

Передача сигналу в центральній нервовій системі (ЦНС) здійснюється шляхом взаємодії нейропередавача, що виділяється нейроном, з нейрорецептором.

Глутамат є основним збудливим нейропередавачем в мозку і відіграє унікальну роль у великій кількості функцій центральної нервової системи (ЦНС). Глутамат-залежні нейрорецептори ділять на дві основні групи. Перша основна група, так звані іонотропні рецептори, утворює ліганд-залежні іонні канали. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluR) належать до другої основної групи і, більш того, відносяться до сімейства рецепторів, зв'язаних з G-білком (G-protein coupled receptors, GPCR).

В даний час відомо вісім різних членів сімейства mGluR, у деяких з них є підтипи. За гомологією своєї амінокислотної послідовності, механізмам передачі сигналу і селективності до агоністів ці вісім рецепторів можна розділити на три підгрупи:

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

Ліганди метаботропних глутаматних рецепторів першої групи можна використовувати для лікування або профілактики гострих та/або хронічних неврологічних розладів, таких як психоз, епілепсія, шизофренія, хвороба Альцгеймера, когнітивні розлади і порушення пам'яті, а також хронічний і гострий біль.

Інші пов'язані з ними свідчення для лікування є порушеннями роботи мозку, викликані операціями шунтування або трансплантацією, погане кровопостачання мозку, пошкодження спинного мозку і голови, викликана вагітністю гіпоксія, зупинка серця і гіпоглікемія. Крім того, до таких захворювань належать ішемія, хорея Хантінгтона, аміотропний латеральний склероз (АЛС), склероз (ТЗС) туберози, викликана СНІДОМ деменція, пошкодження очей, ретинопатія, ідіопатичний паркінсонізм або паркінсонізм, викликаний прийомом ліків, а також стани, пов'язані з дефіцитом глутамату, такі як, наприклад, м'язові спазми, конвульсії, мігрень, нетримання сечі, нікотинова залежність, опіатна залежність, тривожність, блювота, дискінезія і депресія.

Розлади, повністю або частково опосередковані mGluR5, наприклад, являють собою гострі, травматичні і хронічні дегенеративні захворювання нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, сенільна деменція, хвороба Паркінсона, хорея Хантінгтона, аміотропний латеральний склероз і множинний склероз, психіатричні захворювання, такі як шизофренія і тривожність, депресія, біль і наркотична залежність (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12 (12)).

Новий напрям в розробці селективних модуляторів являє собою пошук сполук, що діють за алостеричним механізмом, тобто модулюючих рецептор шляхом зв'язування з сайтом, що відрізняється від високо консервативного ортостеричного сайту скріплення. Виниклими недавно алостеричними модуляторами mGluR5 є нові фармацевтичні препарати, що діють за цим привабливим механізмом. Алостеричні модулятори описані, наприклад, в заявках WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199, WO2005/044797 і, особливо, WO2011/128279, а також в статтях в журналах Molecular Pharmacology, 40, 333 - 336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Том 313, No. 1, 199-206, 2005;

У рівні техніки описані позитивні алостеричні модулятори. Ці сполуки самі по собі не активують рецептори безпосередньо, але помітно підсилюють викликані агоністами відповіді, підвищують їх активність і доводять ефективність до максимуму. Зв'язування таких сполук підвищує спорідненість агоністів глутамат-зв'язуючого сайту рецептора до його N-кінцевого сайту зв'язування. Таким чином, алостерична модуляція є привабливим механізмом, що дозволяє підсилити доречну фізіологічну активацію рецептора. В даний час спостерігається

недолік селективних алостеричних модуляторів рецептора mGluR5. Звичайні модулятори рецептора mGluR5, як правило, характеризуються недостатньою розчинністю у воді і демонструють погану оральну біодоступність.

Таким чином, зберігається потреба в ефективних селективних алостеричних модуляторах рецептора mGluR5, позбавлених цих недоліків. Як показано далі, даний винахід вирішує цю проблему.

Порівняння сполук за винаходом і схожих сполук з рівня техніки:

Структурно подібні сполуки з рівня техніки розглядаються в заявці WO2011128279 (= Посилання 1, Hoffmann-la Roche), для порівняння тут представлені найбільш схожі за структурою сполуки з цієї заявки (приклади 106, 170 і 174). Приклад 106 описаний в заявці у вигляді рацемічної суміші. Вдалося здійснити оптичне розділення цієї суміші (використовуючи методику розділення, подібну тій, що описана в прикладі 1, етап 5). Як приклад для порівняння вибраний найбільш активний (-) енантиомер. Те ж саме стосується і прикладу 170 з посилання 1, для порівняння був вибраний оптично чистий (-) енантиомер. Для повноти, приклад 174 показаний у формі рацемату і в точності відповідає прикладу 174 з посилання 1.

Порівняння сполук за винаходом і сполуки порівняння з прикладу 106:

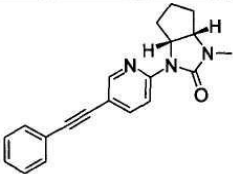
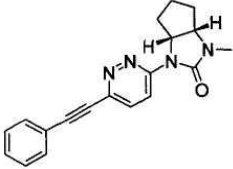
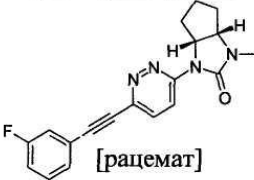
Розчинність всіх сполук за винаходом більше ніж в 200 разів вище, ніж у сполуки порівняння, не дивлячись на те, що піримідинове ядро є менш основним, чим піридинове ядро прикладу 106, а групи R⁴ більш ліпофільні, ніж метильна група сполуки порівняння. Цей несподіваний результат демонструє явну перевагу сполук за даним винаходом, в порівнянні із структурно схожими сполуками з рівня техніки, відносно розчинності, що дуже важливе для поглинання, кількості незв'язаної вільної фракції та інших фармакологічних властивостей ліків.

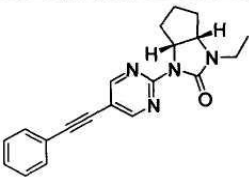
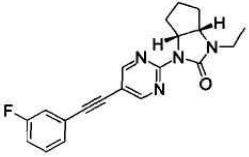
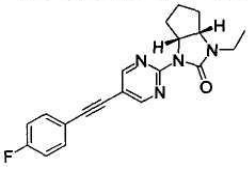
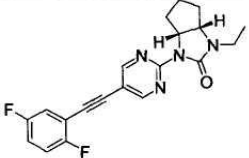
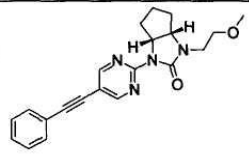
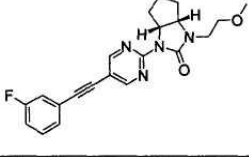
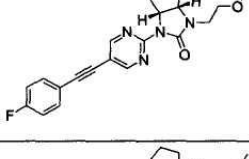
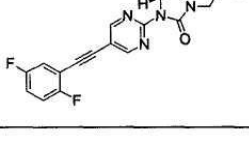
Порівняння сполук за винаходом і сполуки порівняння з прикладів 170 і 174:

Розчинність в порівнянні із сполуками з прикладів 170 і 174 посилання 1 також поліпшується, не дивлячись на наявність діазинового ядра в сполуках порівняння. Основною перевагою, проте, є те, що сполуки за винаходом не демонструють спонтанного зв'язування з глутатіоном, яке свідчить про активність типу приєднання за Міхаелем (аналіз GSH). З погляду безпеки ліків взаємодія хімічно активних ліків з протеїнами (ковалентне зв'язування з протеїнами, KB3) є небажаним явищем. Протеїни можуть утворювати ковалентні адукти з молекулами ліків, що проявляють властивості акцептора за Міхаелем, через свої нуклеофільні амінокислотні бічні ланцюги (наприклад, цистеїн, серин, лізін і так далі). Утворення адуктів ліки-протеїни можуть вести до небажаних реакцій з боку імунної системи, що розпізнає ковалентний зв'язані протеїни як "чужі". Такі імунні відповіді можуть приводити до алергічних реакцій різної інтенсивності, званих імунною токсичністю.

"Золотий стандарт" аналізу KB3 (ковалентне зв'язування з протеїнами), який дозволяє визначити утворення ковалентних адуктів шляхом інкубації тестованих сполук з мікросомами печінки, необхідно проводити з матеріалом, міченим ¹⁴C. Для завдань повсякденного скринінгу це незручно. Зручним для повсякденного скринінгу є аналіз спонтанного приєднання глутатіону, і сполук, які показують в ньому значну активність як акцептори за Міхаелем, швидше за все, проявлятимуть активність і в аналізі KB3. Той факт, що активною формою в даному випадку є батьківська сполука, а не метаболічно індукований активний метаболіт, додатково підвищує важливість аналізу. Наведені вище дані показують, що сполуки за винаходом характеризуються значно меншою тенденцією до утворення спонтанних ковалентних адуктів з глутатіоном (NO FLAG), тоді як відповідні сполуки порівняння утворюють значну кількість ковалентних адуктів з глутатіоном, що викликане їх властивостями акцепторів за Міхаелем (FLAG). У загальному випадку, можна сказати, що сполуки за даним винаходом мають ясно виражену перевагу, в порівнянні із структурно схожими сполуками з рівня техніки, відносно їх лікарської безпеки, у зв'язку з тим, що вони характеризуються менш вираженими властивостями акцепторів за Міхаелем.

Список прикладів:

Приклад	Структура	EC ₅₀ (нМ) mGlu5 PAM	Розчинність [мг/мл]	Аналіз GSH
Посилання 1 Приклад 106		8,0	0,011	
Посилання 1 Приклад 170		8,1	2	FLAG
Посилання 1 Приклад 174	 [рацемат]	11,9	< 1	FLAG

1		9,1	8	NO FLAG
2		10,6	7	NO FLAG
3		11,5	4	NO FLAG
4		10	16	NO FLAG
5		12,5	171	NO FLAG
6		24,5	114	NO FLAG
7		26,8	43	NO FLAG
8		15,7	75	NO FLAG

9		30,9	153	NO FLAG
10		31,6	115	NO FLAG
11		35,0	56	NO FLAG

Аналіз розчинності з використанням методу ліофільного сушіння (Lyophilisation solubility assay (LYSA))

Процедуру цього автоматизованого високопродуктивного аналізу можна розділити на два етапи. Спочатку маткові розчини досліджуваних сполук в ДМСО розбавляють, щоб одержати чотирьохточкові криві калібрування. Площа піку при оптимальній довжині хвилі для кожної досліджуваної сполуки визначають автоматично методом ультрашвидкої рідинної хроматографії. Визначення площин піків і часів утримування на основі початкових даних здійснюється автоматично. На основі значень чотирьох концентрацій і відповідних ним площин піків розраховують нахил і перетин з осями калібрувальної кривої. Коефіцієнт кореляції одержаної лінії регресії повинен перевищувати 0,99. На другому етапі з маткових розчинів в ДМСО готують розчини зразка в двох повтореннях. ДМСО видаляють на випарнику. Після упарювання тверді осадки речовини розчиняють в 0,05 М фосфатному буфері (pH 6,5), одну годину перемішують і потім ще дві години струшують. Після того, як одержані розчини постоять одну ніч (близько 20 годин), їх фільтрують з використанням мікропланшета для титрування. Фільтрат та його десятиразові розведення потім автоматично аналізують методом високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Площі піків і часи утримування зразків визначають при тій же довжині хвилі, що і при калібруванні.

Розчинність розраховують за наступним рівнянням:

$S = (A - b) / a$, (x 10 для зразка, розведеного у відношенні 1/10),
де S позначає розчинність в мкг/мл; A - площу піку зразка; a - нахил і b - перетин калібрувальної кривої. Оскільки цей метод не є оптимальним для розчинності, значно меншої 1 мкг/мл, сполукам, у яких пік не був виявлений при максимальному розведенні (що означає розчинність, значно меншу 1 мкг/мл) привласнено значення (<1).

Сполуку порівняння 106 зрівноважили протягом 24 годин в 0,05 М фосфатному буфері (pH 6,5) способом, ідентичним виконуваному в ході аналізу LYSA. Кількість розчиненої речовини безпосередньо визначили звичайним методом ВЕРХ уручну.

Аналіз спонтанного приєднання глутатіону

10 мкМ досліджуваної речовини розчинили у фосфатному буфері при pH 7,4 і 24 години інкубували з 5 мМ GSH (глутатіоном) при кімнатній температурі. Зразки потім проаналізували на мас-спектрометрі і визначили, чи утворився адукт між речовиною і глутатіоном. Зразки, для яких вдалося чітко визначити масу ковалентного адукту (M+307), одержали позначку FLAG (позитивні). Якщо адукт не був виявлений, робилася позначка NO FLAG (негативні).

Сполуки формули I характеризуються наявністю цінних терапевтичних властивостей. Їх можна застосовувати для лікування або профілактики розладів, пов'язаних з алостеричними модуляторами рецептора mGluR5.

Найбільш переважними показаннями для сполук - алостеричних модуляторів є шизофренія і когнітивні розлади.

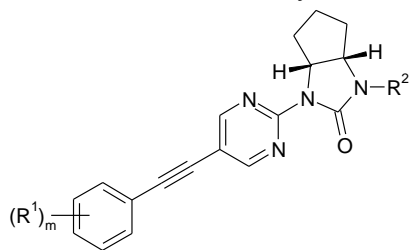
Даний винахід відноситься до сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, до цих сполук як фармацевтично активних речовин, до способів їх одержання, а також до їх застосування при лікуванні або профілактиці розладів, пов'язаних з алостеричними модуляторами рецептора mGluR5, таких як шизофренія і когнітивні розлади, і до фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули I.

Далі приводяться визначення загальних термінів, використовуваних в даному описі окремо або спільно.

Термін "галоген" означає хлор, бром, йод або фтор.

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

Одне втілення винаходу являє собою сполуки формули



I,

де

R¹ позначає водень або фтор;

R² позначає етил, $-(CH_2)_2-OCH_3$ або $-(CH_2)_3-OCH_3$;

m дорівнює 1 або 2;

або їх фармацевтично прийнятні кислотна-адитивні солі, рацемічні суміші або відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери.

Далі наведені приклади сполуки формули I:

(-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он або

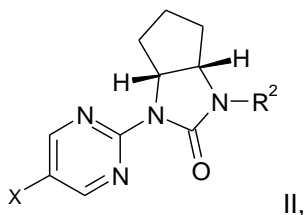
(-)-(3aR,6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он.

Одержання сполуки формули I за даним винаходом можна здійснити шляхом послідовного або паралельного проведення етапів синтезу. Синтез сполук за винаходом представлений на схемах 1 і 2. Фахівці в рівні техніки достатньо кваліфіковані, щоб провести реакцію і очистити одержані продукти. Заступники та індекси, зазначені в наступному далі описі способів за винаходом, відповідають наведеним вище визначенням.

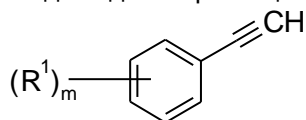
Сполуки формули I можна виготовити способами, описаними далі, способами, представленими в прикладах, або аналогічними. Умови, потрібні для проведення окремих етапів реакції, відомі фахівцям в рівні техніки. Послідовність реакцій не обмежена зображеною на схемах, залежно від початкових матеріалів та їх відповідної реактивності, послідовність етапів реакції можна вільно міняти. Початкові матеріали або доступні комерційно, або можуть бути одержані способами, аналогічними описаним нижче, способами, викладеними в посиланнях, які процитовані в описі і прикладах, або способами, відомими в рівні техніки.

Представлені сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані способами, відомими в рівні техніки, наприклад, варіантом описаного далі способу, що включає:

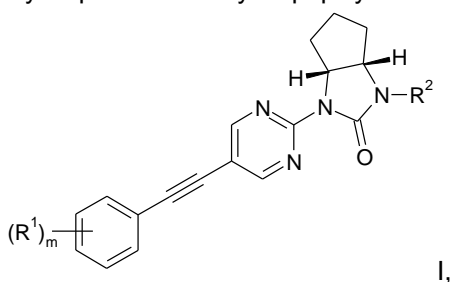
Взаємодія сполуки формули II



де X позначає атом галогену, вибраний з брому або йоду,
з відповідним арил-ацетиленом формули III



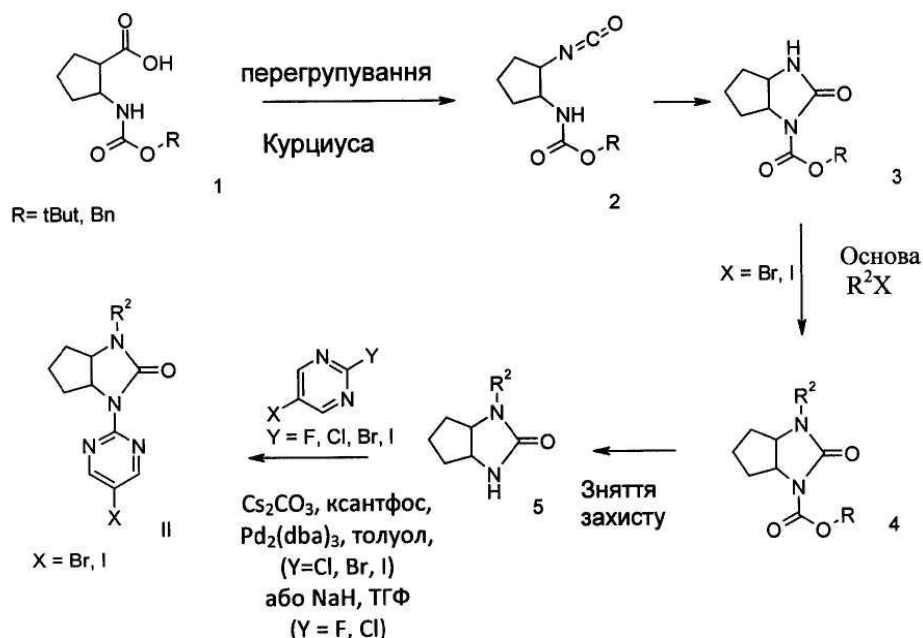
5 з утворенням сполуки формули I



де заступники описані вище, або
якщо це необхідно, перетворення одержаної сполуки у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

10 Докладніше одержання сполуки формули I описано на схемах 1 і 2 та в прикладах 1 - 11.

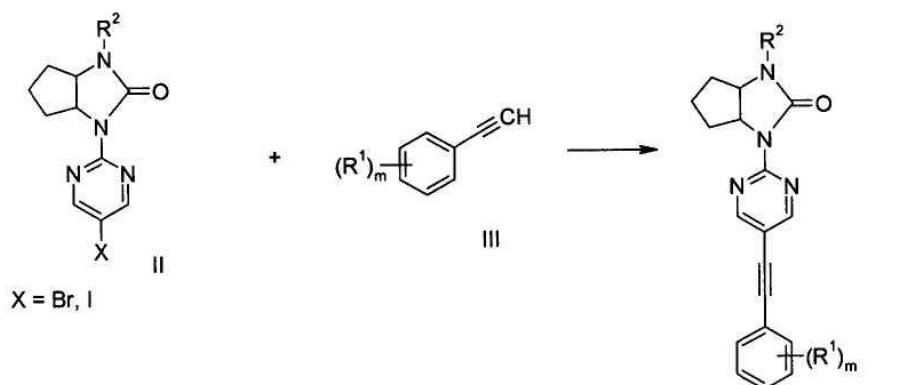
Схема 1



Галопіримідинову сполуку формули II можна одержати каталізованою паладієм реакцією відповідного дигалогенованого піримідину, такого як 2-бром-5-йод-піримідин, і біциклічної сечовини формули 5 (схема 1). Взаємодія 2-хлор- або 2-фтор-піримідину з бромом або йодом в п'ятому положенні з біциклічною сечовиною формули 5 також може приводити до утворення сполуки формули II, для цього проводять ароматичне нуклеофільне заміщення в основних умовах, наприклад, дією NaH в ТГФ або карбонату цезію в ДМФ. Сполуку формули 5 можна одержати, починаючи від захищеної необхідним чином цис-2-аміно-циклоалкіл-1-карбонової кислоти формули 1, яку потім через ацилазидний інтермедіат перетворюють на відповідний

ізоціанат 2 (перегрупування Курциуса), після чого циклізують з утворенням біциклічної сечовини 3. Вільну NH-групу 3 можна алкілувати за стандартною методикою з утворенням сполуки 4, з якої потім знімають захист і одержують біциклічну сечовину 5. Щоб одержати оптично чистий інтермедіат, можна починати з оптично чистої захищеної кислоти формули 1 або розділити рацемічну суміш на будь-якій стадії синтезу способами, відомими фахівцеві в рівні техніки.

Схема 2



Сполука формули II ($X = Br, I$) може взаємодіяти з відповідним арил-ацетиленом формули III з утворенням сполуки формули I, заступники якої описані вище, а m відповідає 1 або 2.

Описані в цьому документі сполуки формули I, а також їх фармацевтично прийнятні солі застосовують для лікування або профілактики психозу, епілепсії, шизофренії, хвороби Альцгеймера, когнітивних розладів і порушень пам'яті, хронічного і гострого болю, порушень в роботі мозку, викликаних операціями шунтування або трансплантацією, поганого кровопостачання мозку, пошкодження спинного мозку і голови, викликану вагітністю гіпоксії, зупинки серця і гіпоглікемії, ішемії, хореї Хантінгтона, аміотрофного латерального склерозу (АЛС), викликаного СНІДОМ деменції, пошкоджень очей, ретинопатії, ідіопатичного паркінсонізму або паркінсонізму, викликаного прийомом ліків, м'язових спазмів, конвульсій, мігрені, нетримання сечі, шлунково-кишкового рефлюксу, пошкоджень печінки або печінкової недостатності, викликаной захворюванням або прийомом ліків, синдрому фрагільної Х-хромосоми, склерозу туберози, синдрому Дауна, аутизму, нікотинової залежності, опіатної залежності, тривожності, блювоти, дискінезії, харчових розладів, зокрема, нервової булімії і анорексії, а також депресій, особливо, для лікування і профілактики гострих та/або хронічних неврологічних розладів, тривожності, лікування хронічного і гострого болю, нетримання сечі і ожиріння.

Переважними показаннями є шизофренія і когнітивні розлади.

25 Даний винахід відноситься також до застосування описаної тут сполуки формули I та її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення ліків, переважно, для лікування і профілактики вищеназваних захворювань.

Описи і результати біологічних аналізів

Аналіз мобілізації внутріклітинного Ca^{2+}

Створили моноклональну НЕК-293 клітинну лінію, стабільно трансфіковану до ДНК, що кодує рецептор mGlu5а людини; для роботи з позитивними алостеричними модуляторами (ПАМ) mGlu5 була вибрана клітинна лінія з низьким рівнем експресії рецепторів і низькою вбудованою активністю рецепторів, яка дозволяє розрізнити дію агоністів і ПАМ. Клітини росли відповідно до стандартних протоколів (Freshney, 2000) в середовищі Dulbecco's Modified Eagle Medium з високим вмістом глюкози і 1 mM глутаміну, з додаванням 10 про. % інактивованої термообробкою телячої сироватки, 50 мкг/мл гігromіцину і 15 мкг/мл бластицидину (всі реагенти і антибіотики для роботи з клітинної лінії придбані в компанії "Інвітроген", Базель, Швейцарія).

40 Приблизно, за 24 години до початку експерименту, 5×10^4 клітин/комірку висіяли в покритих полі-D-лізіном 96-лучночних планшети з чорним/прозорим дном. Клітини протягом 1 години при 37°C завантажували 2,5 мкМ фторо-4AM в завантажувальному буфері (1xHBSS, 20 mM HEPES), після чого їх п'ять разів промили завантажувальним буфером. Після цього клітини перенесли у функціональну систему скринінгу лікарських препаратів (Functional Drug Screening System 7000, "Хамаматсу", Париж, Франція), до них додали 11 послідовних напівлогарифмічних послідовних розведень досліджуваних сполук при 37°C . після чого 10 - 30 хвилин інкубували

при безперервній реєстрації флуоресценції. Після закінчення цього етапу попередньої інкубації, до клітин додали агоніст L-глутамат в концентрації, відповідній EC_{20} (як правило, близько 80 мкМ) при безперервній реєстрації флуоресценції; щоб врахувати добові коливання відповіді клітин, безпосередньо перед початком кожного експерименту визначали значення EC_{20} глутамату, для чого для нього записували повну криву доза-відповідь.

Відповіді вимірювали як підвищення піку флуоресценції (за мінусом базового рівня, тобто, флуоресценції без додавання L-глутамату), нормалізоване на максимальний стимулюючий ефект, одержаний для насичуючої концентрації L-глутамату. Графіки залежності відсотка від максимальної стимулюючої активності будували з використанням XLfit, програми для проведення кривої по крапках, що ітеративно будує графік по алгоритму Левенбурга - Марквардта. Конкурентне інгібування по одному сайту аналізували за допомогою рівняння $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, де y відповідає % від максимального стимулюючого ефекту, A мінімальному значенню y , B максимальному значенню y , C позначає EC_{50} , а x десятковий логарифм від концентрації конкуруючої сполуки, і D відповідає нахилу кривої (коефіцієнт Хілла). На основі цих кривих були розраховані значення EC_{50} (концентрація, при якій досягається 50% від максимального насичення), коефіцієнт Хілла, а також максимальна відповідь, виражена у відсотках від максимального стимулюючого ефекту, одержаного для насичуючої концентрації L-глутамату.

Позитивні сигнали, одержані в ході попередньої інкубації із сполуками, досліджуваними на ПАМ (тобто, перед введенням L-глутамату в концентрації EC_{20}) свідчать про активність як агоніста, відсутність таких сигналів означає відсутність цієї активності. Зменшення сигналу після введення L-глутамату в концентрації EC_{20} означає інгібуючу активність досліджуваної сполуки.

Наступний далі список прикладів демонструє відповідні результати для сполук з $EC_{50} < 30$ нМ.

Приклад	EC_{50} (нМ) mGlu5 ПАМ
1	9,1
2	10,6
3	11,5
4	10,0
5	12,5
6	24,5
7	26,8
8	15,7
9	30,9
10	31,6
11	35,0

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як ліки, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можна вводити перорально, наприклад, у формі таблеток, покритих оболонкою таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Проте, введення можна здійснювати ще і ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій.

Для одержання лікарських препаратів сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть оброблятися спільно з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями. Як такі носії для одержання таблеток, покритих оболонкою таблеток, драже і твердих желатинових капсул можуть використовуватися лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і подібні до них. Для м'яких желатинових капсул підходять, наприклад, такі носії, як рослинні олії, віск, жири, напівтверді і рідкі поліоли і подібні до них; проте, залежно від природи діючої речовини, зазвичай, у разі м'яких желатинових капсул носії не потрібні. Відповідним носієм для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертований цукор, глюкоза і подібні до них. Для приготування призначених для ін'єкцій водних розчинів водо-розчинних солей сполуки формули (I) можуть застосовуватися такі ад'юванти, як спирти, поліоли, гліцерин, рослинні олії і подібні до них, але, як правило, необхідності в них не виникає. Відповідними носіями для приготування супозиторіїв є, наприклад, природні або гідрогенізовані масла, віск, жири, напіврідкі або рідкі поліоли і подібні до них.

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

5 Як уже згадувалося, метою даного винаходу також є лікарські засоби, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі, і терапевтично інертний носій, а також спосіб одержання таких лікарських засобів, що включає введення одної або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей і, при необхідності, одної або більше інших терапевтично цінних речовин, в галенову лікарську форму спільно з одним або більше

10 терапевтично інертним носієм.
Крім того, як також згадувалося раніше, метою даного винаходу також є застосування сполуки формули (I) для одержання лікарських засобів, корисних при профілактиці та/або лікуванні вищезазначених захворювань.

Дозування коливається в широких межах і, зрозуміло, підбирається з урахуванням 15 індивідуальних потреб у кожному конкретному випадку. В цілому, ефективне дозування для перорального або парентерального введення знаходиться в інтервалі від 0,01 до 20 мг/кг/день, причому для всіх описаних показань переважним є дозування 0,1 - 10 мг/кг/день. Добова доза для дорослої людини вагою 70 кг, відповідно, лежить в інтервалі від 0,7 до 1400 мг в день, переважно, від 7 до 700 мг в день.

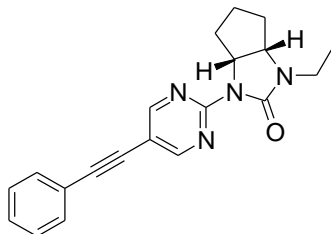
20 Одержання фармацевтичних композицій, що містять сполуки за винаходом:

Мг/таблетку

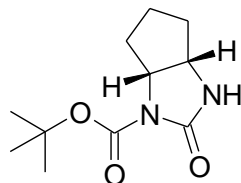
Діюча речовина	100
Лактоза в вигляді порошку	95
Білий кукурудзяний крохмаль	35
Полівінілпіролідон	8
Карбоксиметилкрохмаль Na	10
Стеарат магнію	2
Маса таблетки	250

Приклад 1

(-)-(3aR,6aS)-1-Етил-3-(5-фенілетиніл-піримидин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



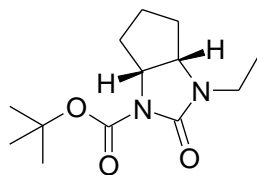
25 Етап 1: Трет-бутиловий ефір (рац)-(3aSR, 6aRS)-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти:



Розчин (рац)-цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентанкарбонової кислоти (CAS: 136315-70-3) (2,28 г, 9,98 ммоль) і N-метилморфоліну (1,1 г, 1,21 мл, 11,0 ммоль, 1,1 еквів.) 10 хвилин перемішували в 28 мл дихлоретану при кімнатній температурі. Після цього в систему по 30 краплях при кімнатній температурі додали азид дифенілфосфорної кислоти (3,02 г, 2,37 мл, 11,0 ммоль, 1,1 еквів.), і безбарвний розчин 45 хвилин перемішували при кімнатній температурі, колір розчину за цей час став світло-жовтим. Розчин нагрівали до 75 °C, перемішували протягом ночі і дозволили остигнути. Після обробки сумішшю дихлорметан/вода об'єднані органічні фази упарили до сухого стану. Оранжевий твердий осад розтерли в порошок з 35 етилацетатом і профільтрували з одержанням 1,27 г білої твердої речовини. Початковий розчин сконцентрували, і речовину, що випала в осад, профільтрували ще раз, одержавши додатково

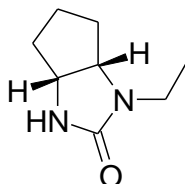
0,55 г продукту. Зазначену в заголовку сполуку одержано у вигляді кристалічної білої твердої речовини із загальним виходом 1,82 г (81%), MS: m/e = 227,3 (M+H⁺).

Етап 2: Трет-бутиловий ефір (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-етил-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти:



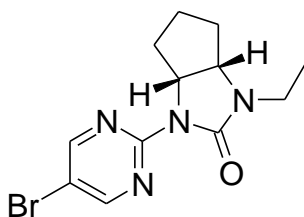
До розчину трет-бутилового ефіру (3aSR, 6aRS)-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 1, етап 1) (1,50 г, 6,63 ммоль) в 25 мл ДМФ додали 60% суспензію гідриду натрію в мінеральному маслі (207 мг, 8,62 ммоль, 1,3 еквів.). Суспензію 45 хвилин перемішували при кімнатній температурі (виділення газу), після чого додали йодетан (1,34 г, 0,696 мл, 8,62 ммоль, 1,3 еквів.), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрації у вакуумі і обробки системою етил ацетат/вода одержали 1,60 г жовтого масла, що містить краплі мінерального масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 3: (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-Етил-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он:



До розчину трет-бутилового ефіру (3aSR, 6aRS)-3-етил-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Етап 2) (1,60 г, 6,29 ммоль) в 15 мл дихлорметану додавали трифтороцтову кислоту (5,74 г, 3,9 мл, 50,3 ммоль, 8 еквів.) і 15 годин перемішували жовтий розчин при кімнатній температурі. Реакційну суміш погасили насиченим розчином бікарбонату натрію і довели рН водної фази до 9. Після обробки системою дихлорметан/вода органічні фази висушили, профільтрували і сконцентрували у вакуумі з одержанням 0,801 г жовтого масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового дослідження.

Етап 4: (рац)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-Бром-піримідин-2-іл)-3-етил-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



До суспензії 2-бром-5-йодпіримідину (340 мг, 1,19 ммоль) (3aR, 6aS)-1-етилгексагідроциклопента[d]імідазол-2(1H)-он (Приклад 1, етап 3) (184 мг, 1,19 ммоль, 1,0 еквів.), 622 мг карбонату цезію (1,9 ммоль, 2 еквів.), і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (ксантфосу) 28 мг, 0,048 ммоль, 0,04 еквів.) у 8 мл толуолу в атмосфері аргону додавали трис(дифеніліденацетон)дипаладій(0) (Pd₂(dba)₃) (22 мг, 0,024 ммоль, 0,02 еквів.). Суміш одну ніч перемішували при 50 °С. Потім її безпосередньо завантажили на 20 г силікагельову колонку і елюювали градієнтом 20 - 80% етилацетату в гептані з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (229 мг, 62%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини, MS: m/e = 311,1, 313,0 (M+H⁺).

Етап 5: (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-Етил-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

У пробірці для мікрохвильової печі розчиняли 80 мг (0,26 ммоль) (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-етилгексагідроциклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 1, етап 4) в 3 мл ДМФ. Через розчин продули аргон. У систему додали етинілбензол (57 мкл, 53 мг, 0,52 ммоль, 2 еквів.), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (9 мг, 0,013 ммоль, 0,05 еквів.), йодид міді (I) (1,5 мг, 7,7 мкмоль, 0,03 еквів.), трифенілфосфін (2,0 мг, 7,7 мкмоль, 0,03 еквів.) і 107 мкл триетиламіну (78 мг, 0,77 ммоль, 3 еквів.). Темно-коричневий розчин одну ніч перемішували при 75 °С,

адсорбували на діоксиді кремнію і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г, градієнт 0 - 80% EtOAc в гептані) з одержанням 72,7 мг (85%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини, MS: m/e = 333,3 (M+H⁺).

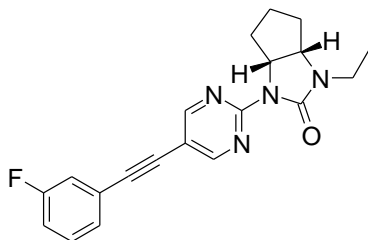
Етап 6: (-)-(3aR,6aS)-1-Етил-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

Рацемічну суміш (-)-(3aR,6aS) - і (+)-(3aS, 6aR)-1-етил-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону (70мг) розділили методом хіральної ВЕРХ (Reprosil Chiral NR - 5 см x 50 см, 20 мкм; 40% Етанол/гептан, 35 мл/хв, 18 Бар). Піки визначали на УФ-детекторі і детекторі оптичного обертання (ДОО), у одного піку одержаний негативний сигнал ((-)-енантіомер), а у іншого позитивний сигнал ((+)-енантіомер). (-)-Енантіомер (30,5 мг) одержали у вигляді брудно-білої твердої речовини, MS: m/e = 333,3 (M+H⁺).

(+)-Енантіомер (26,7 мг) одержали у вигляді брудно-білої твердої речовини, MS: m/e = 333,3 (M+H⁺).

Приклад 2

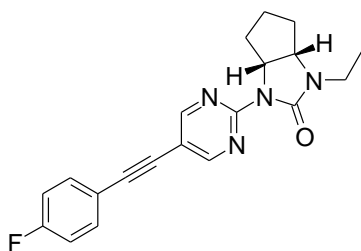
(-)-(3aR,6aS)-1-Етил-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-етилгексагідроциклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 1, етап 4) і 1-етиніл-3-фторбензолу, з виходом 72,4 мг (80%) рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-етил-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он), у вигляді світло-коричневої речовини, MS: m/e = 351,3 (M+H⁺); цю суміш потім розділили методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, Етап 6, з одержанням енантіомерно чистого енантіомера (-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини; MS: m/e = 351,3 (M+H⁺), та її енантіомера (+)-(3aS, 6aR)-1-етил-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS: m/e = 351,3 (M+H⁺).

Приклад 3

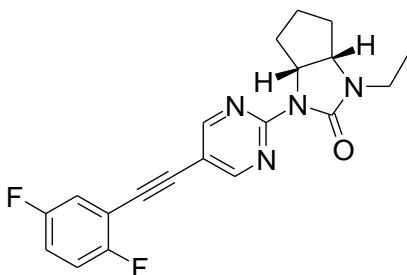
(-)-(3aR,6aS)-1-Етил-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-етилгексагідроциклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 1, етап 4) і 1-етиніл-4-фторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-етил-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он) у вигляді брудно-білої твердої речовини; MS: m/e = 351,3 (M+H⁺). Розділення методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в прикладах 1 і 2, привело до одержання енантіомерно чистих енантіомерів (-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді брудно-білої твердої речовини; MS: m/e = 351,3 (M+H⁺) і (+)-(3aS, 6aR)-1-етил-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді брудно-білої твердої речовини; MS: m/e = 351,3 (M+H⁺).

Приклад 4

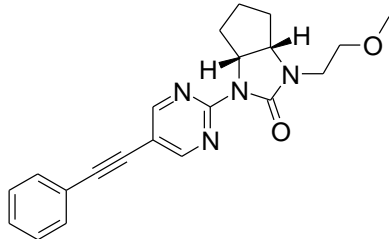
(-)-(3aR,6aS)-1-Етил-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



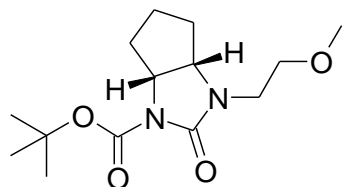
Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-етилгексагідроциклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 1, етап 4) і 1-етиніл-2,5-дифторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-етил-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он) у вигляді світло-коричневої твердої речовини; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺). Розділення методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в прикладі 1, привело до одержання енантімерно чистих енантімерів (-)-(3aR,6aS)-1-етил-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-ону у вигляді жовтого масла; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺) і (+)-(3aS, 6aR)-1-етил-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-ону у вигляді жовтого масла; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺).

Приклад 5

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-Метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он

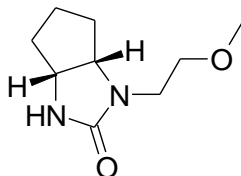


Етап 1: Трет-бутиловий ефір (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-метоксиетил)-2-оксо-гексагідроциклопентаімідазол-1-карбонової кислоти:



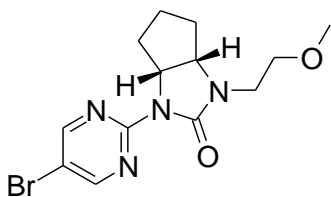
Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 2, починаючи від трет-бутилового ефіру (рац)-(3aSR, 6aRS)-2-оксо-гексагідро-циклопентаімідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 1, етап 1), і з використанням 1-бром-2-метоксиетану замість йодетану, продукт був світло-жовтим маслом, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 2: (рац)-(3aRS, 6aSR)- 1-(2-метоксиетил)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он:



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 3, починаючи від трет-бутилового ефіру (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-метокси-етил)-2-оксо-гексагідро-циклопентаімідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 10, Етап 1), продукт був світло-жовтим маслом, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 3: (рац)-(3aSR,6aRS)-1-(5-Бромпіримідин-2-іл)-3-(2-метоксиетил)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 4, взаємодію проводили між трет-бутиловим ефіром (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-метокси-етил)-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 10, етап 2) і 2-бром-5-йодпіримідином з одержанням необхідного продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини, MS: m/e = 341,0, 343,1 (M+H⁺).

Етап 4: (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-метоксиетил)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он

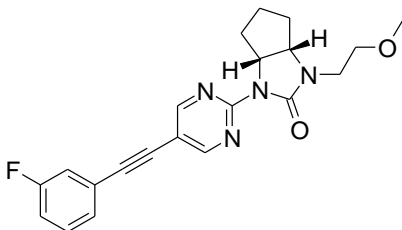
Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-бром-піримідин-2-іл)-3-(2-метокси-етил)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону (Приклад 10, етап 3) і етинілбензолу з одержанням рацемічної суміші (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді світло-жовтого масла; MS: m/e = 363,3 (M+H⁺).

Етап 5: (-)-(3aR,6aS)-1-(2-Метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он

Суміш розділили методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, одержавши енантімерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору, MS: m/e = 363,3 (M+H⁺), і (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору, MS: m/e = 363,3 (M+H⁺).

Приклад 6

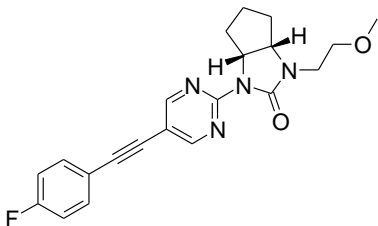
(-)-(3aR,6aS)-1-(2-Метоксиетил)-3-(5-(3-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-бром-піримідин-2-іл)-3-(2-метокси-етил)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону (Приклад 5, етап 3) і 1-етиніл-3-фторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді світло-коричневого масла, MS: m/e = 381,3 (M+H⁺), яку потім розділили методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, одержавши енантімерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору, MS: m/e = 381,3 (M+H⁺), і (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору, MS: m/e = 381,3 (M+H⁺).

Приклад 7

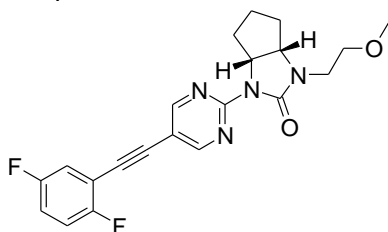
(-)-(3aR,6aS)-1-(2-Метоксиетил)-3-(5-(4-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-(2-метокси-етил)-гексагідро-циклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 5, етап 3) і 1-етиніл-4-фторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-ону у вигляді брудно-білої твердої речовини; MS: m/e = 381,3 (M+H⁺). Розділення методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, дозволило одержати енантіомерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он у вигляді брудно-білої твердої речовини, MS: m/e = 381,3 (M+H⁺), і (+) -(3aS, 6aR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(4-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он у вигляді брудно-білої твердої речовини, MS: m/e = 381,3 (M+H⁺).

Приклад 8

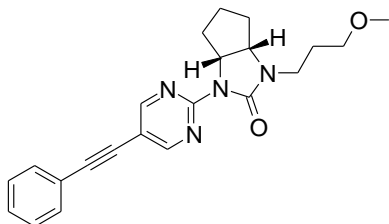
(-)-(3aR,6aS)-1-(2-метоксиетил)-3-(5-(2,5-дифторфенілетинілпіримідин2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он



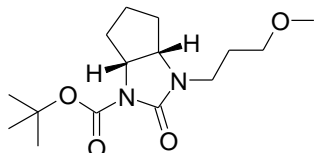
Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-(2-метокси-етил)-гексагідро-циклопента[d]імідазол-2(1H)-ону (Приклад 5, Етап 3) і 1-етиніл-2,5-дифторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(2-метоксиетил)-3-(5-(2,5-дифторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-ону у вигляді світло-коричневої твердої речовини, MS: m/e = 399,2 (M+H⁺). Розділення методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, дозволило одержати енантіомерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он у вигляді брудно-білої твердої речовини, MS: m/e = 399,2 (M+H⁺) і (+)-(3aS, 6aR)-1-(2-метокси-етил)-3-(5-(2,5-дифтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаімідазол-2-он у вигляді світло-жовтого масла, що твердіє при зберіганні; MS: m/e = 399,2 (M+H⁺).

Приклад 9

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-метоксипропіл)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он

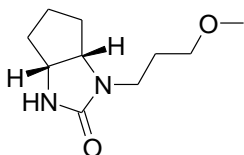


Етап 1: Трет-бутиловий ефір (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-метокси-пропіл)-2-оксо-гексагідро-циклопентаімідазол-1-карбонової кислоти:



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 2, починаючи від трет-бутилового ефіру (рац)-(3aSR, 6aRS)-2-оксо-гексагідроциклопентаімідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Етап 1), а замість йодетану застосовували 1-бром-3-метоксипропан, в результаті одержали необхідну сполуку у вигляді світло-жовтого масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 2: (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-Метоксипропіл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он:



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, Етап 3, починаючи від трет-бутилового ефіру (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-метокси-пропіл)-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 9, етап 2) з одержанням

5

необхідного продукту у вигляді світло-коричневого масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 3: (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-метоксипропіл)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он

У 10 мл пірекс-пробірці в 2 мл толуолу розчинили 2-бром-5-(фенілетиніл)піримідин (CAS: 1338493-52-9) (80 мг, 309 мкмоль, 1,00 еквів.) і (рац)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-метокси-пропіл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он (68,0 мг, 309 мкмоль, 1,0 еквів.). У систему додали карбонат цезію (201 мг, 618 мкмоль, 2,0 еквів.), ксантифос (7,15 мг, 12,4 мкмоль, 0,04 еквів.) і Pd₂(dba)₃ (5,65 мг, 6,18 мкмоль, 0,02 еквів.), після чого 3 години перемішували червоно-коричневу реакційну суміш при 90 °С. Суміш потім профільтрували, адсорбували на діоксиді кремнію і очистили флеш-хроматографією (силікагель, 20 г з 1 г Silica-NH₂, градієнт 30 - 100% EtOAc в гептані, 301 нм) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺).

10

15

Етап 5: (-)-(3aR,6aS)-1-(3-Метоксипропіл)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он

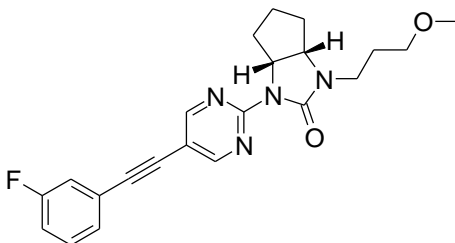
20

Розділення методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, дозволило одержати енантімерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺), і (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺).

25

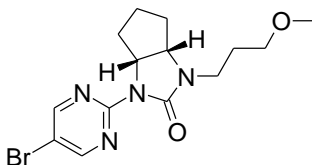
Приклад 10

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-метоксипропіл)-3-(5-(3-фторфенілетиніл)піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он



30

Етап 1: (рац)-(3aSR,6aRS)-1-(5-Бромпіримідин-2-іл)-3-(3-метоксипропіл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он



35

Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, Етап 4, здійснивши реакцію трет-бутилового ефіру (рац)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-метокси-пропіл)-2-оксо-гексагідро-циклопентаїмідазол-1-карбонової кислоти (Приклад 9, Етап 2) і 2-бром-5-йодпіримідину; після обробки і очищення флеш-хроматографією (силікагель, градієнт 35 - 90% EtOAc в гептані) початковий продукт одержали у вигляді жовтого масла, яке безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткової характеристики.

Етап 2: (-)-(3aR,6aS)-1-(3-метоксипропіл)-3-(5-(3-фторфенілетиніл)піримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он:

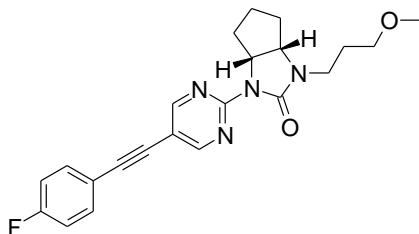
40

Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-(3aSR,6aRS)-1-(5-бром-піримідин-2-іл)-3-(3-метокси-пропіл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону і 1-етиніл-3-фторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-

циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді коричневого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$), яке потім розділили методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, одержавши енантімерно чисті енантіомери (-)-(3aR,6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді оранжевого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$) і (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді оранжевого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$).

Приклад 11

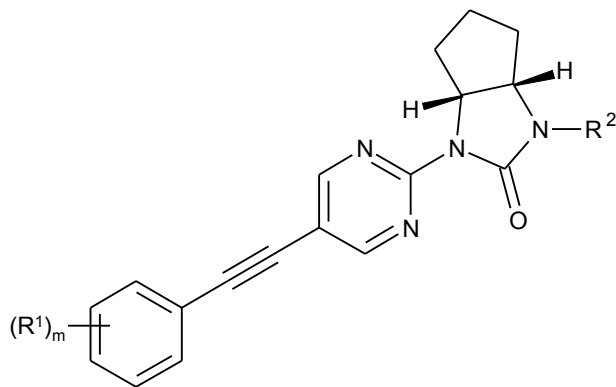
(-)-(3aR,6aS)-1-(3-Метоксипропіл)-3-(5-(4-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаїмідазол-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали відповідно до загальної методики з Прикладу 1, етап 5, починаючи від (рац)-1-(5-бром-піримідин-2-іл)-3-(3-метокси-пропіл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону і 1-етиніл-4-фторбензолу з одержанням рацемічної суміші ((+/-)-(3aRS, 6aSR)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-ону у вигляді коричневого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$), яке потім розділили методом хіральної ВЕРХ в тих же умовах, які були описані в Прикладі 1, одержавши енантімерно чисті енантіомери (-)-(3aR, 6aS)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді оранжевого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$) і (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-метокси-пропіл)-3-(5-(3-фтор-фенілетиніл-піримідин-2-іл)-гексагідро-циклопентаїмідазол-2-он у вигляді оранжевого масла; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

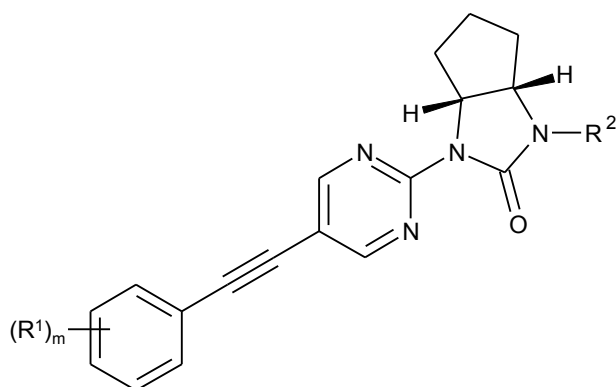
1. Похідна етинілу формули I



де
 R^1 означає водень або галоген;
 R^2 означає C_{1-3} -алкіл або $-(CH_2)_n-O-CH_3$;
 n дорівнює 2 або 3;
 m дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, рацемічні суміші або відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери, та/або стереоізомери.

2. Похідна етинілу формули I за п. 1



де

R^1 означає водень або фтор;

R^2 означає етил, $-(CH_2)_2-OCH_3$ або $-(CH_2)_3-OCH_3$;

5 m дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі, рацемічні суміші або відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери, та/або стереоізомери.

3. Похідна етинілу формули I за будь-яким з пп. 1-2, де сполуки являють собою:

10 $(-)-(3aR,6aS)$ -1-етил-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-етил-3-(5-(3-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-етил-3-(5-(4-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-етил-3-(5-(2,5-дифторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

15 $(-)-(3aR,6aS)$ -1-(2-метоксіетил)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-(2-метоксіетил)-3-(5-(3-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-(2-метоксіетил)-3-(5-(4-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

20 $(-)-(3aR,6aS)$ -1-(2-метоксіетил)-3-(5-(2,5-дифторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

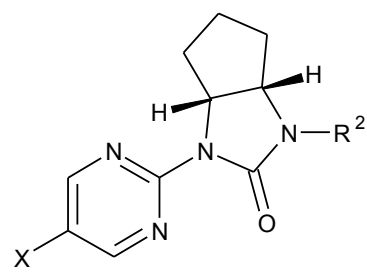
$(-)-(3aR,6aS)$ -1-(3-метоксипропіл)-3-(5-фенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он,

25 $(-)-(3aR,6aS)$ -1-(3-метоксипропіл)-3-(5-(3-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он або

$(-)-(3aR,6aS)$ -1-(3-метоксипропіл)-3-(5-(4-фторфенілетинілпіримідин-2-іл)-гексагідроциклопентаімідазол-2-он.

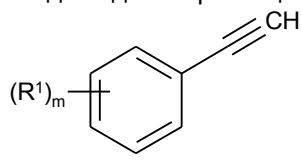
4. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-3, за яким включають варіант:

вводять в реакцію сполуку формули II

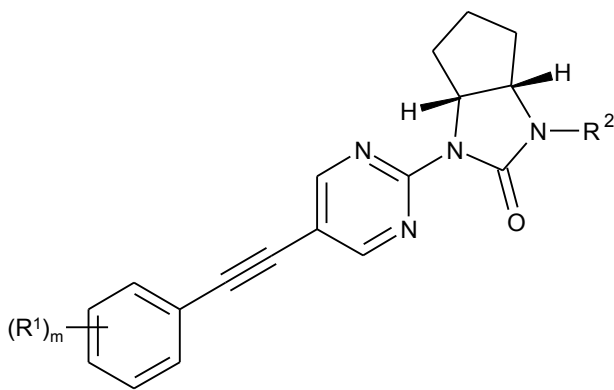


30

де X означає атом галогену, вибраний з бром або йоду з відповідним арил-ацетиленом формули III



з утворенням сполуки формули I



де замісники описані вище, або

якщо це необхідно, перетворюють одержані сполуки у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

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

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

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вживана як суміш енантіомерів, діастереомерів або в енантіомерно чистій формі, а також її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

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

15 9. Застосування сполуки за п. 8 для лікування або профілактики шизофренії, когнітивних розладів, синдрому фрагільної X-хромосоми або аутизму.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для лікування або профілактики шизофренії, когнітивних розладів, синдрому фрагільної X-хромосоми або аутизму.

11. Спосіб лікування шизофренії, когнітивних розладів, синдрому фрагільної X-хромосоми або аутизму, за яким вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-3.

20

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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