



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104409** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 215/36** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2010 00476	(72) Винахідник(и): Галамбош Янош (HU), Кешерю Дьйордь (HU), Галь Крістіна (HU), Ваштаг Моніка (HU), Бобок Амріта Агнеш (HU), Вебер Чаба (HU), Прауда Ібойа (HU), Вагнер Габор Андраш (HU)
(22) Дата подання заявки: 17.06.2008	(73) Власник(и): РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2014	(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P07 00417, P08 00376	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/072093 A (RICHTER GEDEON VEGYESZET [HU]; KESERUE GYOERGY [HU]; WEBER CSABA [HU]), 28.06.2007 WO 2005/058834 A (WYETH CORP [US]; COLLINI MICHAEL [US]; SINGHAUS ROBERT [US]), 30.06.2005 WO 03/080580 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; AHMED MAHMOOD [GB]; JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT), 02.10.2003 WO 02/28837 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; MABIRE DOMINIQUE JEAN PIERRE [FR]; VENE), 11.04.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.06.2007, 12.06.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU, HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2010, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/HU2008/000068, 17.06.2008	

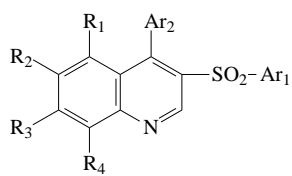
(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛХІНОЛІНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується нових лігандів, переважних підтипів рецептора mGluR1 і mGluR5, формули (I) і/або їх солей і/або гідратів, і/або сольватів, способів і проміжних продуктів для їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і їх застосування в терапії і/або профілактиці стану, для якого потрібна модуляція рецепторів mGluR1 і mGluR5.

У формулі (I) A_1 являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу; Ar_2 являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу; R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси,

UA 104409 C2

гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу.



Галузь техніки, до якої належить винахід

Дійсний винахід відноситься до нових лігандів, переважно підтипів рецептора mGluR1 і mGluR5, формули (I) або їх солей, і/або гідратів, або сольватів, способів та проміжних продуктів для їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і їх застосування в терапії і/або профілактиці стану, що потребує модуляції рецепторів mGluR1 і mGluR5.

Попередній рівень техніки

Основним збуджувальним нейротрансмітером у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців є глутаматна молекула, яка зв'язується з нейронами, тим самим активуючи рецептори поверхні клітин. Ці рецептори можна розділити на два основні класи, іонотропні та метаботропні глутаматні рецептори, на підставі структурних особливостей білків рецепторів, за допомогою яких рецептори передають сигнали в клітину, і фармакологічних властивостей.

Метаботропні глутаматні рецептори (mGluRs) є зв'язаними з білком G рецепторами, які активують різні системи внутрішньоклітинних вторинних месенджерів після зв'язування глутамату. Активація mGluR в інтактних нейронах ссавців викликає одну або кілька наступних реакцій: активацію фосфоліпази C; збільшення в гідролізі фосфоінозитиду (PI); вивільнення внутрішньоклітинного кальцію; активацію фосфоліпази D; активацію або інгібування аденілілциклази; збільшення або зменшення утворення циклічного монофосфату аденозину (цАМФ); активацію гуанілілциклази; збільшення утворення циклічного монофосфату гуанозину (цГМФ); активацію фосфоліпази A2; збільшення вивільнення арахідонової кислоти і збільшення або зменшення активності іонних каналів, що відкриваються потенціалом і лігандом. (Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 13; Neurochem. Int., 1994, 24, 439; Neuropharmacology, 1995, 34, 1; Prog. Neurobiol., 1999, 59, 55).

Молекулярним клонуванням були ідентифіковані вісім визначених підтипів mGluR, позначених від mGluR1 до mGluR8 (Neuron, 1994, 13, 1031; Neuropharmacology, 1995, 34, 1; J. Med. Chem., 1995, 38, 1417). Додаткова відмінність в рецепторах має місце внаслідок експресії альтернативно сплайсованих форм деяких підтипів mGluR (PNAS, 1992, 89, 10331; BBRC, 1994, 199, 1136; J. Neurosci., 1995, 15, 3970).

Метаботропні підтипи глутаматного рецептора можна підрозділити на три групи, mGluR групи I, групи II і групи III, на підставі гомології амінокислотних послідовностей, систем вторинних месенджерів, використовуваних рецепторами, і їх фармакологічних характеристик. mGluR групи I містять mGluR1, mGluR5 і їх альтернативно сплайсовані варіанти.

Спроби пояснення фізіологічних ролей mGluR групи I дозволяють припустити, що активація цих рецепторів викликає нейронне порушення. Дані вказують, що це порушення є результатом безпосередньої активації постсинаптичних mGluR, але це дозволяє також припустити, що має місце активація пресинаптичних mGluR, що приводить до збільшеного вивільнення нейротрансмітеру (Trends Pharmacol. Sci., 1992, 15, 92; Neurochem. Int., 1994, 24, 439; Neuropharmacology, 1995, 34, 1; Trends Pharmacol. Sci., 1994, 15, 33).

Метаботропні глутаматні рецептори беруть участь у ряді нормальних процесів у ЦНС ссавців. Показано, що активація mGluR потрібна для індукції довгострокового потенціювання гіпокампу і мозочкового довгострокового пригнічення (Nature, 1993, 363, 347; Nature, 1994, 368, 740; Cell, 1994, 79, 365; Cell, 1994, 79, 377). Була показана також роль активації mGluR у сприйнятті болю й анальгезії (Neuroreport, 1993, 4, 879; Brain Res., 1999, 871, 223).

Було припущено, що метаботропні глутаматні рецептори групи I, і особливо mGluR5, відіграють ролі в різних патофізіологічних процесах і порушеннях, що впливають на ЦНС. Вони включають у себе удар, травму голови, ушкодження через кисневе голодування й ішемічні ушкодження, гіпоглікемію, епілепсію, нейродегенеративні порушення, такі як хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний біль, зловживання речовиною і синдром її скасування, ожиріння і рефлюксна гастроєзофагеальна хвороба (GERD) і синдром подразненої товстої кишки (Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 13; Life Sci., 1994, 54, 135; Ann. Rev. Neurosci., 1994, 17, 31; Neuropharmacology, 1995, 34, 1; J. Med. Chem., 1995, 38, 1417; Trends Pharmacol. Sci., 2001, 22, 331; Curr. Opin. Pharmacol., 2002, 2, 43; Pain, 2002, 98, 1, Curr Top Med Chem., 2005; 5(9):897-911). Вважається, що значна патологія при цих станах обумовлена надлишковим, індукованим глутаматом порушенням нейронів ЦНС. Очевидно, коли mGluR групи I збільшують опосередковане глутаматом нейронне порушення за допомогою постсинаптичних механізмів і підвищеного пресинаптичного вивільнення глутамату, їхня активація ймовірно сприяє патології. Відповідно до цього, селективні антагоністи рецепторів mGluR групи I можуть бути терапевтично корисними, особливо в якості нейрозахисних агентів, анальгетиків або протисудомних засобів.

WO 2006 120573 відноситься до способу інгібування проліферації ракових клітин у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості моно-N-оксидів

гетероциклічних сполук, з числа N-оксидів сполук формули (I) дійсного винаходу.

Вказується, що одержання хінолінів застосуванням загального способу можна знайти в WO 2005 070890, J. Med. Chem., 2003, 46, 49 and J. Med. Chem., 2005, 48, 1107. У зазначених публікаціях похідні 4-аміно-3-ціанохіноліну одержують конденсацією анілінів з етиловим ефіром 2-ціано-3-етоксіакрилової кислоти з наступним замиканням циклу отриманих проміжних продуктів. Термінальне замикання циклу давало похідні 3-ціано-4-гідроксихіноліну, які перетворювали в похідні 3-ціано-4-хлорхіноліну обробкою оксихлоридом фосфору(V). Замикання циклу оксигалогенідами фосфору(V) приводило безпосередньо до одержання похідних 3-ціано-4-галогенхіноліну. З цих проміжних продуктів не були отримані або охарактеризовані фізичними властивостями ніякі похідні 3-арилсульфоніл-4-арилхінолінів формули (I) дійсного винаходу ні в WO 2006 120573, ні в цитованих вище публікаціях.

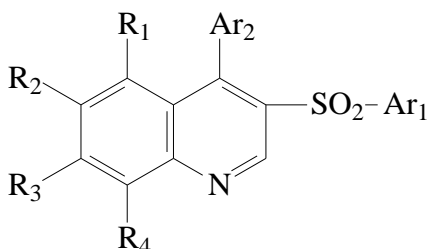
В WO 2005 58834 описані нові похідні хіноліну для застосування при лікуванні опосередковуваних рецептором X печінки (LXR) захворювань, особливо розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника й атеросклерозу, ці сполуки пригнічують продукування лімфокінів типу Th-1, що приводить до підвищених рівнів HDL і метаболізму холестерину. Загальна формула сполук з WO 2005058834 охоплює деякі зі сполук формули (I) дійсного винаходу, але тільки 3-бензолсульфоніл-4-феніл-8-трифторметилхінолін був отриманий реакцією підходящого похідного аніліну (описано в схемі 9 WO 2005 58834) з 1,2-біс(бензолсульфоніл)етиленом. Ця сполука не включена в загальну формулу дійсного винаходу, і доведено, що вона є неактивною стосовно рецепторів mGluR1 і mGluR5.

WO 2005 30129 відноситься до сполук, застосовних у якості інгібіторів калієвих каналів. Сполуки цього класу можуть бути застосовними як антагоністи Kv1,5 для лікування і профілактики серцевої аритмії тощо і як інгібітори Kv1,3 для лікування імуносупресії, аутоімунних захворювань тощо. Загальна формула сполук з WO 2005 30129 охоплює деякі зі сполук формули (I) дійсного винаходу, але не похідні 3-арилсульфоніл-4-арилхінолінів формули (I) дійсного винаходу, тільки похідні 2-заміщених 6-метоксихінолін-3-карбонітрилів були отримані й охарактеризовані фізичними властивостями.

Не описано або навіть не висловлене припущення, що сполуки, зазначені в перерахованих вище публікаціях, мають активність у відношенні рецепторів mGluR1 і mGluR5.

Суть винаходу

Дійсний винахід відноситься до нових лігандів, переважно підтипів рецептора mGluR1 і mGluR5, формули (I)



I)

де

Ar₁ являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

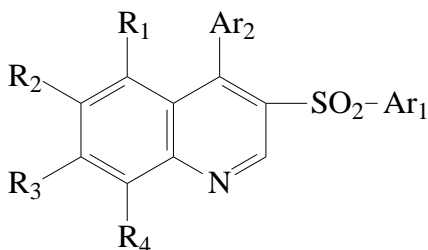
Ar₂ являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R₁, R₂, R₃ і R₄ являють собою замісник, обраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу,

і/або їх солей, і/або гідратів, і/або сольватів, способів та проміжних продуктів для їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і їх застосування в терапії і/або профілактиці патологічних станів, що потребують модуляції рецепторів mGluR1 і mGluR5, таких як неврологічні порушення, психіатричні порушення, гострий і хронічний біль і нервово-м'язові дисфункції нижнього сечового шляху.

Здійснення винаходу

Дійсний винахід відноситься до нових лігандів, переважно підтипів рецептора mGluR1 і mGluR5, формули (I)



I)

де

Ar₁ являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;Ar₂ являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

5 R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, обраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу, і/або їх солей, і/або гідратів, і/або сольватів.

10 Коли Ar₁ являє собою феніл, фенільна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, обраними з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, трифторметилу, діалкіламіно. Коли Ar₂ являє собою феніл, фенільна група заміщена одним або декількома замісниками, обраними з галогену, ціано, алкілу, алкокси, трифторметилу, діалкіламіно.

15 Коли Ar₁ і/або Ar₂ являють собою гетероарил, гетероарильна група може бути 5-6-членним ароматичним гетероциклічним кільцем, що містить 1-2 гетероатоми, обраного з O, N або S, таким як піридил, тіазоліл, оксазоліл. Гетероарильна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, обраними з водню, алкілу, алкокси, галогену.

Коли R₁ і/або R₂ і/або R₃ і/або R₄ являють собою алкіл, алкільна група містить 1-4 атоми вуглецю і має нерозгалужений або розгалужений ланцюг.

20 Коли R₁ і/або R₂ і/або R₃ і/або R₄ являють собою алкокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкіламінометил, діалкіламінометил, алкільна частина в зазначеній групі містить 1-4 атоми вуглецю і має нерозгалужений або розгалужений ланцюг.

Термін "галоген" включає у себе атоми фтору, хлору, бром і йоду.

У даному описі термін "галоген" може бути фтором, хлором, бромом або йодом.

25 Сполуки формули (I) містять основну функціональну групу(и), тому можуть утворювати солі з кислотами. Винахід відноситься також до солей сполук формули (I), утворених з кислотами, особливо солей, утворених з фармацевтично прийнятними кислотами. Сполука формули (I) може означати або вільну основу, або сіль, навіть якщо вона не вказується конкретно.

30 Для одержання кислотно-адитивних солей можна застосовувати як органічні, так і неорганічні кислоти. Підходящими неорганічними кислотами можуть бути, наприклад, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота. Представниками одноосновних органічних кислот можуть бути, наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота і різні масляні кислоти, валеріанові кислоти і капринові кислоти. Представниками двоосновних органічних кислот можуть бути, наприклад, щавлева кислота, маленова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота і бурштинова кислота.

35 Можна застосовувати також інші органічні кислоти, такі як гідроксикислоти, наприклад, лимонну кислоту, винну кислоту, і ароматичні карбонові кислоти, наприклад, бензойну кислоту або саліцилову кислоту, а також аліфатичні й ароматичні сульфонові кислоти, наприклад, метансульфонову кислоту, нафталінсульфонову кислоту і п-толуолсульфонову кислоту. Особливо корисною групою кислотно-адитивних солей є група, у яких сам кислотний компонент є фізіологічно прийнятним і не володіє терапевтичною дією при застосовуваній дозі або не здійснює несприятливий вплив на дію активного інгредієнта. Зазначені кислотно-адитивні солі є фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями. Причиною того, чому кислотно-адитивні солі, які не належать до фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, що відносяться до дійсного винаходу, є те, що в даному випадку вони можуть бути підходящими

40 при очищенні і виділенні необхідних сполук.

Сольвати і/або гідрати сполук формули (I) також включені в обсяг винаходу.

Переважаючими сполуками винаходу є такі сполуки формули (I), в якій

Ar₁ являє собою фенільну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, обраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

50 Ar₂ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або

гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, обраними з

водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, обраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу,

5 і/або їх солі, і/або гідрати, і/або сольвати.

Особливо переважними сполуками винаходу є такі сполуки формули (I), в якій

Ar_1 являє собою фенільну, піридилну, тієнілну або оксазолільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, обраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

10 Ar_2 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або

піридил, тієніл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, обраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

15 R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, обраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або їх солі, і/або гідрати, і/або сольвати.

Особливо важливими сполуками формули (I) дійсного винаходу є наступні сполуки:

20 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін,
7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
8-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-дихлорбензолсульфоніл)хінолін,
7-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-7-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
7-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-4-(4-метоксифеніл)хінолін,
25 7-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
7-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(3-фторфеніл)хінолін,
3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(3-метоксифеніл)хінолін,
30 4-(3-хлорфеніл)-8-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-8-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)хінолін,
8-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
8-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-метоксифеніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-6-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
35 4-(4-хлорфеніл)-3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-6-фторхінолін,
4-(4-хлорфеніл)-3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
3-(3-ціанобензолсульфоніл)-7-фтор-4-(3-фторфеніл)хінолін,
40 3-(3-ціанобензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
7-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-7-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)хінолін,
4-(3-хлорфеніл)-7-фтор-3-(3-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
7-фтор-4-(4-фторфеніл)-3-(3-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
45 4-(4-хлорфеніл)-3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
4-(3-хлорфеніл)-3-(3-хлор-4-метоксибензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
3-(3-хлор-4-метоксибензолсульфоніл)-7-фтор-4-(3-фторфеніл)хінолін,
3-(3-хлор-4-метоксибензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
50 3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-8-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)-8-фтор-4-(3-фторфеніл)хінолін,
8-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-метоксифеніл)хінолін,
4-(3-хлорфеніл)-8-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-8-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
55 8-фтор-4-(4-фторфеніл)-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін,
8-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-4-(4-метоксифеніл)хінолін,
8-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-4-(3-метоксифеніл)хінолін,
4-(3-хлорфеніл)-8-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)хінолін,
4-(4-хлорфеніл)-8-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)хінолін,
60 8-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,

[illegible]

[illegible]

- 3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-8-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 4-(4-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-8-фторхінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)хінолін,
 5 7-хлор-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(3-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-хлорфеніл)-8-фторхінолін,
 3-(3-ціанобензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхінолін,
 10 3-(3-ціано-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дихлорфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціано-4-фторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3,5-дифторфеніл)-8-фторхінолін,
 15 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-8-фторхінолін,
 3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 20 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціано-4-фторбензолсульфоніл)хінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-8-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
 3-(3-ціанобензолсульфоніл)-4-(3,5-дифторфеніл)-7-фторхінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-8-фторхінолін,
 25 4-(4-хлорфеніл)-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
 7-хлор-3-(3,4-дихлорбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)хінолін,
 3-(3,5-диціанобензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-хлорфеніл)хінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхінолін,
 30 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-8-фторхінолін,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-8-фторхінолін,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 3-(3,5-диціанобензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхінолін,
 35 3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-хлорфеніл)-7-фторхінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-8-фторхінолін,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)хінолін,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хінолін,
 40 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3,5-дифторфеніл)хінолін,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)хінолін,
 7-аміно-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)хінолін,
 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)хінолін,
 45 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 4-(4-хлорфеніл)-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін,
 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 50 3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)-7-фторхінолін,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 55 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хінолін,
 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін,
 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін.
- Фармацевтичні препарати
- Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули (I)
- 60 і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати як активний інгредієнт і один

або декілька фізіологічно прийнятних носіїв.

Сполуки формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати можна вводити будь-яким загальноприйнятим способом, наприклад, пероральним, парентеральним (у тому числі підшкірним, внутрішньом'язовим і внутрішньовенним), трансбукальним, сублінгвальним, назальним, ректальним або трансдермальним введенням, і в складі фармацевтичних композицій, адаптованих для відповідного введення.

Сполуки формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, що є активними при введенні перорально, можна виготовити у вигляді рідин або твердих речовин, наприклад, сиропів, суспензій або емульсій, таблеток, капсул або коржів.

Рідкий склад сполук формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів звичайно складається із суспензії або розчину сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів у підходящому рідкому носії(ях), наприклад, водному розчиннику, такому як вода, етанол або гліцерин, або неводному розчиннику, такому як поліетиленгліколь або масло. Препарат може містити також суспендуєчий агент, консервант, коригент або зафарбовуючий агент.

Композицію у твердій формі таблетки можна одержати із застосуванням будь-якого підходящого фармацевтичного носія(ів), звичайно застосовуваного для одержання твердих препаратів. Приклади твердих носіїв включають у себе лактозу, сульфат кальцію, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравійську камедь, стеарат магнію, стеаринову кислоту і т.д. Таблетки необов'язково можна вкрити оболонками стандартними водними або неводними способами.

Композицію у твердій формі капсули можна одержати із застосуванням звичайних способів капсулювання. Наприклад, гранули, що містять активний інгредієнт, можна одержати із застосуванням стандартних носіїв і потім заповнити ними тверду желатинову капсулу; альтернативно, дисперсію або суспензію можна одержати із застосуванням будь-якого підходящого фармацевтичного носія(ів), наприклад, водних камедей, целюлоз, силікатів або масел, і м'яку желатинову капсулу потім заповнити дисперсією або суспензією.

Типові парентеральні композиції складаються з розчину або суспензії сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів у стерильному водному носії або парентерально прийнятному маслі, наприклад, поліетиленгліколі, полівінілпіролідоні, лецитині, арахісовій олії або кунжутній олії. Альтернативно, розчин можна ліофілізувати і потім переутворити підходящим розчинником безпосередньо перед введенням.

Композиції дійсного винаходу для назального введення, які містять сполуку формули (I) і/або її фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, можна підходящим чином виготовити у вигляді аерозолів, крапель, гелів і порошків. Аерозольні препарати дійсного винаходу звичайно містять розчин або вискодисперсну суспензію сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів у фізіологічно прийнятному водному або неводному розчиннику і звичайно представлені в кількості однієї або багатьох доз у стерильній формі в герметизованому контейнері, що може мати форму картриджа або поповнюваного балончика для застосування в пристрої для розпилення. Альтернативно, герметизований контейнер може бути дозуючим пристроєм для однократного застосування, таким як носовий інгалятор однієї дози або аерозольний інгалятор, з дозуючим клапаном, що призначений для видалення після того, як вміст контейнера вичерпаний. Якщо лікарська форма містить аерозольний інгалятор, він буде мати пропелент, яким може бути стиснений газ, такий як стиснене повітря, або органічний пропелент, такий як фторхлорвуглеводень. Аерозольна лікарська форма може мати також форму насоса-пульверизатора.

Композиції дійсного винаходу, які містять сполуку формули (I) і/або її фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, є підходящими для трансбукального або сублінгвального введення і включають у себе таблетки, коржі і пастилки, при виготовленні яких активний інгредієнт сполучають з носієм, таким як цукор і аравійська камедь, трагакант або желатин, гліцерин і т.п.

Композиції дійсного винаходу для ректального введення, які містять сполуку формули (I) і/або її фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, мають у підходящому випадку форму супозиторіїв, що містять загальноприйнятну основу супозиторія, таку як какао й інші речовини, звичайно застосовувані в даній галузі. Супозиторії можна підходящим чином виготовити спочатку змішуванням композиції з розм'якшеним або розплавленим носієм(ями) з наступним охолодженням і формуванням суміші у формах.

Композиції дійсного винаходу для трансдермального введення, які містять сполуку формули (I) і/або її фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, включають у себе мазі, гелі і пластирі.

Композиції дійсного винаходу, які містять сполуку формули (I) і/або її фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати, переважно знаходяться у вигляді дозованої лікарської форми, такої як таблетка, капсула або ампула.

5 Кожна уніфікована доза дійсного винаходу для перорального введення містить переважно від 0,1 до 500 мг сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів при розрахунку кількості сполуки у вигляді вільної основи.

Кожна уніфікована доза дійсного винаходу для парентерального введення містить переважно від 0,1 до 500 мг сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів при розрахунку кількості сполуки у вигляді вільної основи.

10 Сполуки формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, і/або сольвати звичайно вводять за схемою щоденного прийому лікарського засобу. При лікуванні опосередковуваних mGluR1 і mGluR5 порушень, таких як шизофренія, тривога, депресія, панічний розлад, біполярні розлади і циркадні порушення, або хронічні та гострі хворобливі порушення, застосовними є рівні доз від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 140 мг/кг маси тіла в день або альтернативно від приблизно 0,5 мг до приблизно 7 г для пацієнта в день.

15 Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з речовинами-носіями для одержання однієї лікарської форми, буде варіювати залежно від хазяїна, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Наприклад, препарат, призначений для перорального введення людям, може в підходящому випадку містити від приблизно 0,5 мг до 20 приблизно 5 г активного агента, змішаного з підходящою і придатною кількістю речовини-носія, яка може варіювати від приблизно 5 до приблизно 95 відсотків загальної композиції. Дозовані лікарські форми звичайно містять між приблизно 1 мг і приблизно 100 мг активного інгредієнта, звичайно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 250-300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг або 1000 мг.

25 Однак зрозуміло, що визначений рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від різних факторів, які включають у себе вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, шлях введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і важкість конкретного захворювання, що піддається терапії.

Лікарське застосування

30 Виявлено, що сполуки формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати і/або сольвати дійсного винаходу виявляють біологічну активність у відношенні рецепторів mGluR1 і mGluR5 і передбачається, що вони є застосовними при лікуванні порушень, опосередковуваних mGluR1 і mGluR5.

Виявлено, що сполуки згідно із дійсним винаходом і/або їх фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати і/або сольвати виявляють високий ступінь активності та селективності для окремих 35 підтипів метаботропного глутаматного рецептора (mGluR). Зокрема, існують сполуки згідно із дійсним винаходом, які є сильнодіючими і селективними для рецепторів mGluR1 і mGluR5. Відповідно до цього, передбачається, що сполуки дійсного винаходу є застосовними при профілактиці і/або лікуванні станів, пов'язаних зі збуджувальною активацією рецептора mGluR1 і mGluR5 та для інгібування нейронного ушкодження, викликаного збуджувальною активацією 40 рецептора mGluR1 і mGluR5. Сполуки можна застосовувати для індукування інгібувальної дії на mGluR1 і mGluR5 у ссавців, у тому числі у людини.

Таким чином, передбачається, що сполуки винаходу є добре підходящими для профілактики і/або лікування опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5 порушень, таких як гострі і 45 хронічні неврологічні і психіатричні порушення, хронічні і гострі хворобливі порушення і нервово-м'язові дисфункції нижнього сечового шляху.

Доза, необхідна для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного порушення, безумовно буде варіювати залежно від хазяїна, що піддається лікуванню, і шляхів введення.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування в терапії.

50 Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні опосередковуваних рецепторами mGluR1 і mGluR5 порушень.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні неврологічних порушень.

55 Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні психіатричних порушень.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні хронічних і гострих хворобливих порушень.

60 Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні нервово-м'язових дисфункцій нижнього

сечового шляху.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні болю, що відноситься до мігрені, болю при запаленні, невропатичних хворобливих порушень, таких як діабетичні невропатії, артрит і ревматоїдні захворювання, біль попереку, післяопераційний біль і біль, пов'язаний з різними станами, що включають стенокардію, ниркові і жовчні кольки, менструацію і подагру.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні хвороби Альцгеймера, старечого слабоумства, пов'язаної зі СНІДом деменції, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, хореї Гентінгтона, мігрені, епілепсії, шизофренії, депресії, тривоги, гострої тривоги, ожиріння, нав'язливого компульсивного порушення, офтальмологічних порушень, таких як ретинопатії, діабетичні ретинопатії, глаукома, невропатичні розлади слуху, такі як шум у вухах, невропатії, індуковані хіміотерапією, післягерпетична невралгія і невралгія трійчастого нерва, толерантність, зловживання речовиною і синдром її відміни, підвищена ламкість X-хромосоми, аутизм, олігофренія, шизофренія і синдром Дауна.

Винахід відноситься до сполук формули (I), яка вказується в контексті вище, призначених для застосування при профілактиці і/або лікуванні удару, травми голови, ушкоджень через кисневе голодування й ішемічні ушкодження, гіпоглікемії, серцево-судинних захворювань і епілепсії.

Сполуки є також цілком застосовними для лікування нервово-м'язової дисфункції нижнього сечового шляху, такої як сильна потреба в сечовипусканні, що супроводжується побоюванням мимовільного сечовиділення, гіперактивний сечовий міхур, підвищена частота сечовипускання, знижена еластичність сечового міхура, цистит, нетримання сечі, енурез і дизурія.

Сполуки є також цілком підходящими для лікування шлунково-кишкових порушень, таких як транзиторна релаксація нижнього стравохідного сфінктера (TLESR), шлунково-кишковий рефлюкс і синдром подразненої товстої кишки.

Дійсний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I), яка вказується в контексті вище, при виготовленні лікарського засобу для профілактики і/або лікування порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5, і будь-якого перерахованого вище порушення.

Винахід відноситься також до способу лікування і/або профілактики порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5, і будь-якого перерахованого вище порушення в пацієнта, що страждає на зазначений стан або має ризик появи такого стану, що містить введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули (I), яка вказується в контексті вище.

У контексті дійсного опису термін "терапія" включає у себе лікування, а також профілактику, якщо тільки не має протилежних певних позначень. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" повинні тлумачитися відповідно.

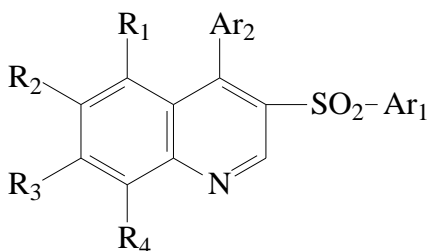
У даному описі, якщо не обговорено особливо, термін "антагоніст" означає сполуку, яка будь-яким чином, частково або цілком блокує шлях трансдукції, що приводить до генерації відповідної реакції лігандом.

Термін "порушення", якщо не обговорено окремо, означає будь-який стан і захворювання, пов'язаний з активністю метаболічного глутаматного рецептора.

Способи одержання

Реакції проводять загальноприйнятими способами. Якщо необхідно, для захисту функціональних груп можна застосовувати захисні групи, як це очевидно фахівцям в даній галузі.

Згідно з дійсним винаходом, спосіб одержання сполук формули (I)

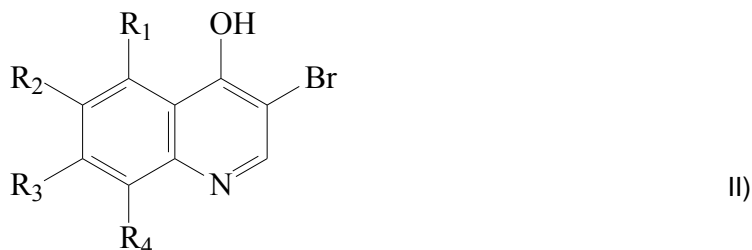


I)

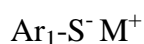
де

Ar₁ являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

Ar₂ являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;
 R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, обраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу,
 5 включає наступні стадії:
 реакцію сполуки формули (II)

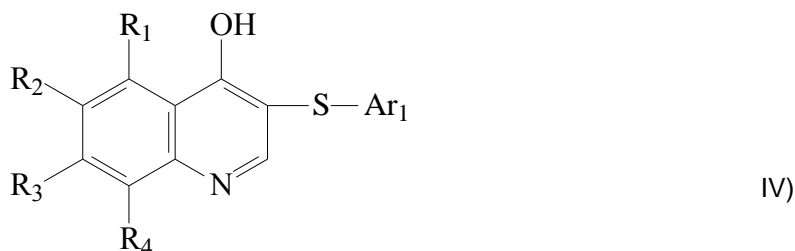


10 де R₁, R₂, R₃ і R₄ мають значення, зазначені вище для сполуки формули (I), зі сполукою формули (III):

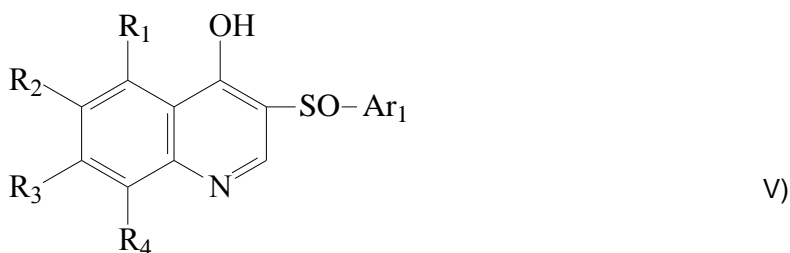


III)

15 де M обраний з лужних металів або лужноземельних металів, Ar₁ має значення, вказані вище для сполук формули (I), з одержанням сполуки формули (IV):

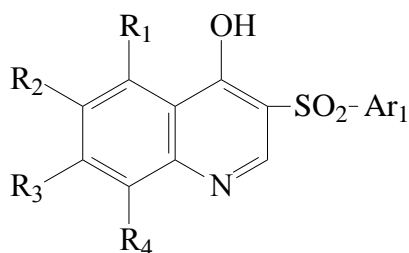


де R₁, R₂, R₃, R₄ і Ar₁ мають значення, вказані вище для сполук формули (I), після цього окислювання сполуки формули (IV) з одержанням сполуки формули (V):



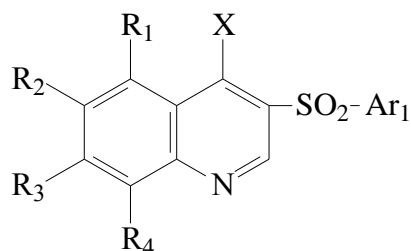
20

де R₁, R₂, R₃, R₄ і Ar₁ мають значення, вказані вище для сполук формули (I), після цього окислювання сполуки формули (V) з одержанням сполуки формули (VI):



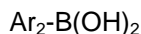
VI)

де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і Ar_1 мають значення, вказані вище для сполук формули (I), після цього перетворення отриманої сполуки формули (VI) у сполуку формули (VII):



(VII)

де X обраний з хлору, броду, бензолсульфонілокси-, 4-фторбензолсульфонілокси-, 4-метилбензолсульфонілокси-, метансульфонілокси- або трифторметансульфонілоксигрупи і R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і Ar_1 мають значення, вказані вище для сполук формули (I), після цього реакцію отриманої сполуки формули (VII) з похідним боронової кислоти формули (VIII):



VIII)

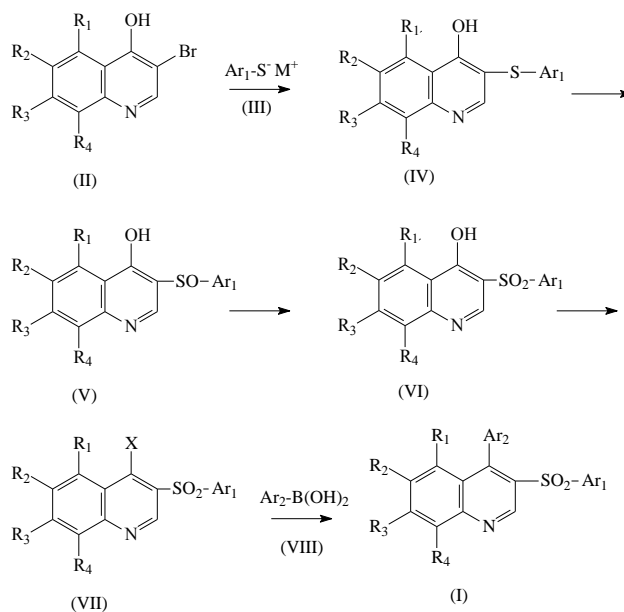
у присутності основи (наприклад, карбонату натрію) і каталізатора (наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0)) у розчиннику і необов'язково після цього утворення солей і/або гідратів, і/або сольватів сполук формули (I).

Відповідно до схеми 1, похідні 3-бромхінолін-4-олу формули (II) можна піддати реакції із солями лужних або лужноземельних металів (наприклад, сіллю натрію) тіофенолів формули (III) з одержанням сполуки формули (IV) (наприклад, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 9, 1141). Реакцію переважно можна проводити в присутності паладієвого каталізатора й у мікрохвильових умовах. Похідні 3-бромхінолін-4-олу формули (II) є відомими (наприклад, 3-бром-6-хлорхінолін-4-ол: J. Chem. Soc., 1950, 384; 3-бром-7-трифторметилхінолін-4-ол: Synthesis, 1977, 865) або їх можна синтезувати загальноприйнятими способами. Солі лужних або лужноземельних металів тіофенолів формули (III) можуть бути купленими або їх можна одержати загальноприйнятими способами.

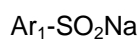
Окислювання похідних 3-аренсульфонілхінолін-4-олу формули (IV) можна виконувати в підходящій кислоті (наприклад, трифтороцтовій кислоті) пероксидом водню з одержанням сульфоксидів формули (V) або сульфонів формули (VI), відповідно.

Перетворення похідних 3-аренсульфонілхінолін-4-олу формули (VI) у сполуки формули (VII) можна проводити відомими способами галогенування підходящими реагентами (наприклад, $POCl_3$, $SOCl_2$, PCl_5 , $POBr_3$, PBr_3), або ацилюванням підходящими похідними галогенангідриду сульфонової кислоти або ангідриду сульфонової кислоти.

Схема 1



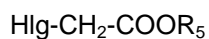
Інший спосіб одержання проміжних продуктів формули (VI) включає наступні стадії: реакцію сполуки формули (IX)



IX)

5

де Ar_1 має значення, вказані вище для сполуки формули (I), з ефірами α -галогеноцтової кислоти формули (X):



X)

10

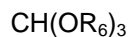
де Hlg являє собою галоген і R_5 являє собою етильну або метильну групу, з одержанням сполуки формули (XI):



XI)

15

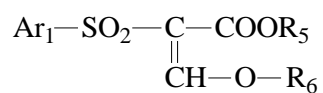
де Ar_1 має значення, вказані вище для сполуки формули (I), і R_5 має значення, вказані вище для сполук формули (X); реакцію сполуки формули (XI) із триалкілортоформіатом формули (XII):



XII)

20

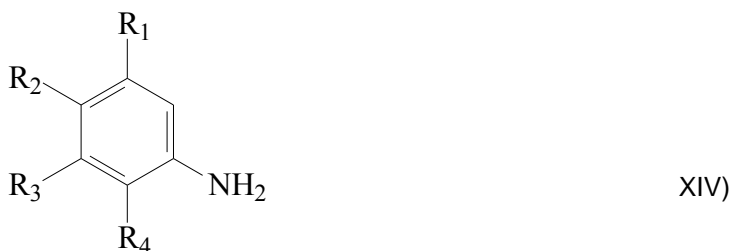
де R_6 являє собою етильну або метильну групу, з одержанням сполуки формули (XIII):



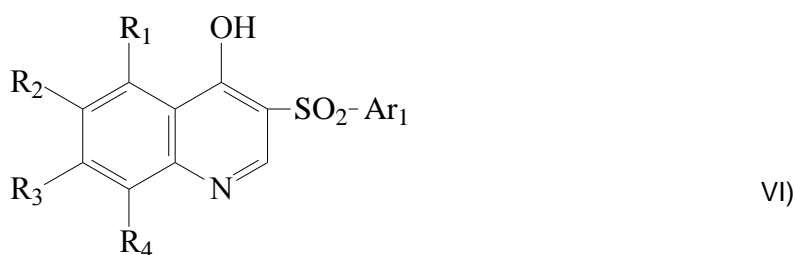
XIII)

де Ar_1 має значення, вказані вище для сполуки формули (I), R_5 має значення, вказані вище для сполуки формули (X), і R_6 має значення, вказані вище для сполуки формули (XII); реакцію сполуки формули (XIII) з похідним аніліну формули (XIV):

5



де R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, вказані вище для сполуки формули (I), з одержанням сполуки формули (VI):



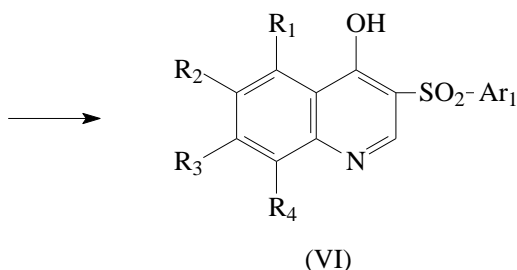
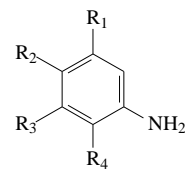
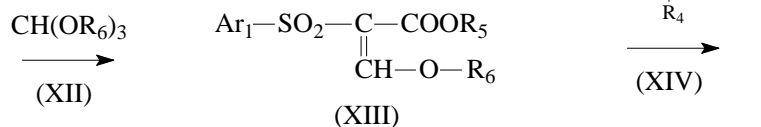
10

де R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, вказані вище для сполуки формули (I), після цього перетворення отриманої сполуки формули (VI) у сполуку формули (I), яка описана вище.

Відповідно до схеми 2, сполуки формули (IX) піддають реакції з ефірами α -галогеноцтової кислоти (X) у підходящому розчиннику (наприклад, ДМФА, воді). Сполуки формули (IX) можуть бути купленими або їх можна одержати з підходящих похідних бензолсульфонілхлориду (наприклад, Org. Lett., 2003, 5(21), 3895). Сполуки формули (XIII) можна одержати реакцією сполук формули (XI) і сполук формули (XII) у присутності оцтового ангідриду [J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl., 1980, 16(7), 1275; Zh. Org. Khim., 1980, 16(7), 1483]. Реакція сполук формули (XIII) з аніліновими похідними сполук формули (XIV) дає ефіри бензолсульфонілфеніламіноакрилової кислоти [наприклад, J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl., 1980, 16(7), 1275; Zh. Org. Khim., 1980, 16(7), 1483-1487], які можна in situ перетворити в похідні хінолін-4-олу формули (VI) (див. аналогічну реакцію: J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1994, 4, 387-392).

Схема 2

25



Сполуки формули (IV), сполуки формули (V), сполуки формули (VI) і сполуки формули (VII) і/або їх енантіомери, і/або рацемати, і/або діастереомери, і/або фармацевтично прийнятні солі, утворені з кислотами або основами, є новими.

Сполуки формули (I) містять основну функціональну групу(и), тому їх можна перетворити в солі з кислотами і/або можна виділити з отриманих кислотно-адитивних солей обробкою основою.

Сполуки формули (I) можна перетворити в гідрати і/або сольвати.

Сполуки формули (I) можна необов'язково взаємним чином перетворити в інші сполуки формули (I) загальноприйнятими синтетичними способами.

Способи біологічних випробувань

Випробування на зв'язування рецептора mGluR1

Випробування на зв'язування рецептора mGluR1 проводили відповідно до модифікованого способу Lavreysen et al. (Mol. Pharm., 2003, 63, 1082). На підставі високої гомології між рецепторами mGluR1 людини і щура для визначення характеристик зв'язування посиляльних сполук і нових сполук з mGluR1 щурів застосовували препарат щурячих мозочкових мембран. У якості радіоліганду застосовували [3H]R214127 (3 нМ) і неспецифічне зв'язування визначали в присутності 1 мкМ R214127.

Величини IC-50 визначали з кривих витіснення нелінійним регресійним аналізом і перетворювали способом рівняння Cheng і Prusoff (Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 3099) у величини Ki.

Випробування на зв'язування рецептора mGluR5

Зв'язування рецептора mGluR5 визначали згідно Gasparini et.al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 12:407-409) з модифікаціями. Для визначення характеристик зв'язування посиляльних сполук і нових сполук з mGluR5 щурів застосовували препарат церебро-кортикальних мембран щурів. Для визначення характеристик зв'язування хімічних сполук з рецептором mGluR5 людини застосовували клітинну лінію A18, що експресує hmGluR5 (придбана в Euroscreen). У якості радіоліганду застосовували [3H]-M-MPER (2 нМ). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ M-MPER.

Визначення функціональної активності

Клітинні культури для природних щурячих рецепторів mGluR5 і mGluR1

Функціональну активність у відношенні нативних щурячих рецепторів mGluR5 і mGluR1 оцінювали із застосуванням культур первинних неокортикальних клітин, отриманих з 17-денних ембріонів щурів Charles River, і культур первинних мозочкових клітин, отриманих з щурів Вістар 4-денного віку, відповідно (подробіці по одержанню культур нервових клітин див. Johnson, M.I.; Bunge, R.P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for Neural Cell Culture, eds: Fedoroff, S.; Richardson A., The Humana Press Inc., 51-77). Клітини після

виділення висівали на стандартних 96-лункових планшетах і культури витримували в атмосфері 95 % повітря--5 %CO₂ при 37°C. Неокортикальні та мозочкові культури застосовували для вимірювань кальцію через 5-7 і 3-4 дні *in vitro*, відповідно.

Клітинні культури для рекомбінантних рецепторів mGluR5a людини

Клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), які стабільно експресують рекомбінантні рецептори mGluR5a людини (CHO-mGluR5a, придбані в Euroscreen), культивували в F12-середовищі, що містило 10 % FCS, 1 % розчин антибіотичного антимікоту, 400 мкг/мл G418, 250 мкг/мл зеоцину, 5 мкг/мл пуроміцину. Клітини витримували при 37°C в зволоженому інкубаторі в атмосфері 5 % CO₂/95 % повітря і пересівали три рази на тиждень. Клітини культивували при щільності (2,5-3,5)×10⁴ клітин на лунку на стандартних 96-лункових мікропланшетах, експресію рецептора індукували додаванням 600 нг/мл доксицикліну наступного дня. Вимірювання кальцію проводили через 16-24 годин після додавання індукуючого агента.

Флуориметричне вимірювання концентрації цитозольного кальцію

Вимірювання концентрації цитозольного кальцію ([Ca²⁺]_i) проводили в первинних неокортикальних і мозочкових культурах і в клітинах CHO-mGluR5a, що стабільно експресують рецептори mGluR5a людини. Клітини вирощували в стандартних 96-лункових мікропланшетах і перед вимірюванням навантажували флуоресцентним Ca²⁺-чутливим барвником fluo-4/AM (2 мкМ): культури нервових клітин навантажували в їхньому середовищі для вирощування, клітини CHO-mGluR5a навантажували в буфері для аналізу (145 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ MgCl₂, 2 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES, 20 мМ D-глюкоза, 2 мМ пробенецид, pH=7,4), доповненому 2 мМ піруватом Na і 30 мкг/мл глутамат-піруваттрансамінази (у випадку клітин CHO-mGluR5a ці добавки були присутні також у процесі вимірювань [Ca²⁺]_i). Навантаження барвником проводили інкубацією клітин з розчином барвника 100 мкл на лунку при 37°C в зволоженому інкубаторі в атмосфері 5 % CO₂/95 % повітря протягом 40-120 хв. Для припинення навантаження барвником клітини промивали двічі буфером для аналізу. Після промивання до кожної лунки, залежно від експериментального завдання, додавали випробовувані сполуки при різних концентраціях (розводили в буфері для аналізу з вихідного розчину ДМСО і диметилформаміду (ДМФА), кінцева концентрація ДМСО/ДМФА була <0,1 %) або буфер. У випадку неокортикальних культур буфер для аналізу містив також ТТХ (0,5 мкМ, для пригнічення мимовільних осциляцій [Ca²⁺]_i, у випадку мозочкових культур пробенецид заміняли сульфінпіразоном (0,25 мМ).

Після інкубації при 37°C протягом 10-20 хв базову лінію і викликані агоністом зміни концентрації [Ca²⁺]_i вимірювали колонкою із флуориметром планшет-рідера (FlexStation II, Molecular Devices). Збудження і детектування емісії проводили з боку дна планшета. Весь процес вимірювання проводили при 37°C і контролювали звичайним програмним забезпеченням. Інгібувальну активність випробовуваних сполук оцінювали вимірюванням зменшення у викликаному агоністом збільшенні [Ca²⁺]_i в присутності різних концентрацій сполук. Для всіх трьох культур у якості агоніста застосовували DHPG, концентрація була 20 і 100 мкМ для неокортикальних і мозочкових культур, відповідно. У випадку клітин CHO-mGluR5a DHPG застосовували при концентрації EC80, EC80-величини одержували з кривих залежності доза-реакція, які визначали щодня. Дані флуоресценції виражали як ΔF/F (зміна флуоресценції, нормалізована щодо фону).

Всі обробки на одному планшеті вимірювали в багатьох лунках. Дані всіх лунок однієї і тієї ж обробки усереднювали і середні величини застосовували для аналізу. Інгібувальну активність сполук в точці однієї концентрації виражали як процентне інгібування реакції контрольного агоніста. Сигмоїдальні криві концентрація-інгібування будували у відповідності з цими даними (отримані щонайменше з трьох незалежних експериментів) і IC50-величини визначали як концентрацію, яка індукує половину максимального інгібування, викликаного сполукою. Неопрацьовані дані флуоресценції аналізували із застосуванням Soft Max Pro (Molecular Devices), побудову кривої виконували із застосуванням GraphPad Prism.

Результати

Сполуки формули (I) дійсного винаходу виявляли афінність для рецепторів mGluR1 і mGluR5 як щура, так і людини, і доведено, що вони є функціональними антагоністами, які інгібують функціональні реакції, викликані стимуляцією рецепторів mGluR5.

Винахід далі ілюструється наступними необмежувальними прикладами.

Якщо не обговорено спеціально, всі операції проводили при кімнатній температурі, тобто при діапазоні температур 18-25°C. За перебігом реакції стежили тонкошаровою хроматографією (ТШХ), і час реакції вказується тільки для ілюстрації. Структуру всіх проміжних продуктів і кінцевих продуктів пояснювали (підтверджували) ІЧ-, ЯМР- і МС-спектроскопією. Виходи продуктів, коли вони приводяться, вказуються тільки для ілюстрації. Дані ЯМР, коли вони

приводяться, вказуються у формі величин дельта (δ) для основних діагностичних протонів, приведених у частинах на мільйон (м.д.) відносно тетраметилсилану (ТМС) у якості внутрішнього стандарту із застосуванням зазначеного розчинника. Для форми сигналу застосовують загальноприйняті аббревіатури.

5 Приклади

Усі вихідні речовини є або комерційно доступними, або їх можна синтезувати різними відомими способами, описаними в літературі.

Приклад 1

4-(4-Хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін; таблиця I, сполука 1

10 3-(4-Метилбензолсульфаніл)хінолін-4-ол

Суміш 3-бромхінолін-4-олу (0,448 г, 2 ммоль; J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1229-1231), 4-метилбензолтіолу (0,30 г, 2,4 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (0,115 г, 0,1 ммоль), трет-бутилату натрію (0,23 г, 2,4 ммоль) і ДМФА (2,0 мл) перемішували й опромінювали при 142 °C протягом 3 годин у 8-мл мікрохвильовій посудині. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок очищали градієнтною хроматографією на силікагелі (80 г силікагелю, елюент А: хлороформ, елюент В: хлороформ:метанол = 95:5), одержуючи при цьому 0,33 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 62 %.

МС (EI) M^+ = 268,2.

3-(4-Метилбензолсульфоніл)хінолін-4-ол

20 До суміші 3-(4-метилбензолсульфаніл)хінолін-4-олу (0,25 г, 0,936 ммоль) і трифтороцтової кислоти (5,0 мл) по краплинах додавали розчин пероксиду водню в трифтороцтовій кислоті (с=3,0 М, 3,7 мл). Розчин перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші по краплинах додавали 6 мл води. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі, одержуючи при цьому 0,24 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 86 %.

МС (EI) M^+ = 300,1

4-Хлор-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін

30 Суміш 3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін-4-олу (0,24 г, 0,8 ммоль) і оксихлориду фосфору(V) (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Оксихлорид фосфору(V) відганяли і залишок виливали на лід. Суспензію перемішували протягом 2 годин при 0-5°C, нейтралізували карбонатом натрію й екстрагували хлороформом (50 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи при цьому 0,23 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 90 %.

МС (EI) M^+ = 318,2

4-(4-Хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін

35 Суміш 4-хлор-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін-4-олу (0,2 г, 0,67 ммоль) і 4-хлорфенілборонової кислоти (0,16 г, 1,0 ммоль) в 8 мл діоксану перемішували протягом 20 годин при 90°C з карбонатом калію (0,5 г, 3,6 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (0,04 г, 0,035 ммоль). Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (кізельгель 60, елюент: хлороформ), одержуючи при цьому 0,21 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 80 %.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 9,61 (с, 1H); 8,21 (дм, J=8,6 Гц, 1H); 7,98 (ддд, J=8,5, 6,8, 1,4 Гц, 1H); 7,64 (ддд, J=8,5, 6,8, 1,2 Гц, 1H); 7,49-7,44 (м, 2H); 7,37-7,32 (м, 2H); 7,30-7,24 (м, 3H); 7,04-6,98 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).

45 МС (EI) M^+ = 393,8

Гідрохлорид 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хіноліну

50 4-(4-Хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хінолін (40 мг, 0,102 ммоль) розчиняли в етилацетаті (1,5 мл) і до розчину по краплинах додавали розчин хлориду водню в етилацетаті (с = 1,6 М, 0,14 мл, 0,224 ммоль). Тверду речовину відокремлювали фільтруванням, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі, одержуючи при цьому 35 мг зазначеної в заголовку сполуки з виходом 80 %.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 9,61 (с, 1H); 8,22 (дм, J=8,6 Гц, 1H); 7,98 (ддд, J=8,6, 6,8, 1,4 Гц, 1H); 7,64 (ддд, J=8,6, 6,8, 1,2 Гц, 1H); 7,50-7,43 (м, 2H); 7,37-7,31 (м, 2H); 7,31-7,23 (м, 3H); 7,05-6,98 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).

55 МС (EI) M^+ = 393,8

Приклад 2

Метилловий ефір (4-хлорбензолсульфоніл)оцтової кислоти (проміжний продукт)

60 Суміш метилбромацетату (11,25 мл, 116 ммоль) і 4-хлорбензолсульфінату натрію (25,2 г, 116 ммоль) у ДМФА (120 мл) перемішували і нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Розчин розбавляли водою (360 мл). Відділений масляний шар екстрагували хлороформом (200 мл) і

промивали водою (3 × 80 мл). Органічну фазу випарювали у вакуумі, одержуючи при цьому 22,4 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 77,7 %. МС (ЕІ) $M^+ = 249,1$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: метиловий ефір (3-хлорбензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 249,1$); метиловий ефір (3,5-дихлорбензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 283,1$); метиловий ефір (4-метоксибензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 245,1$); метиловий ефір (3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 267,1$); метиловий ефір (3,5-дифторбензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 251,1$); метиловий ефір (3-фторбензолсульфоніл)оцтової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 233,2$).

Приклад 3

Метиловий ефір 2-(4-хлорбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (проміжний продукт)

Суміш метилового ефіру (4-хлорбензолсульфоніл)оцтової кислоти (22,4 г, 90 ммоль), триетилортоформіату (33,2 мл, 216 ммоль) і оцтового ангідриду (19,1 мл, 203 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин з одночасною відгонкою етанолу, триетилортоформіату й оцтового ангідриду і потім випарювали досуха. Неочищену речовину (22,7 г, 82,8 %) застосовували в наступній стадії без очищення. МС (ЕІ) $M^+ = 305,1$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: метиловий ефір 2-(3-хлорбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 305,1$); метиловий ефір 2-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 323,1$); метиловий ефір 2-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 340,1$); метиловий ефір 2-(4-фторбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 289,1$); метиловий ефір 2-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (МС (ЕІ) $M^+ = 314,2$).

Приклад 4

7-Хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (проміжний продукт)

Суміш метилового ефіру 2-(4-хлорбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (7,62 г, 25 ммоль) і 3-хлораніліну (3,19 г, 25 ммоль) в дифеніловому простому ефірі (20 мл) нагрівали при температурі біля температури флегми протягом 1 години. Після охолодження осад відокремлювали фільтруванням і промивали простим ефіром, одержуючи при цьому 4,25 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 48,0 %. МС (ЕІ) $M^+ = 355,1$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: 8-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (МС (ЕІ) $M^+ = 355,1$); 6-хлор-3-(4-фторбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (МС (ЕІ) $M^+ = 338,1$); 6-ціано-3-(4-фторбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (МС (ЕІ) $M^+ = 329,2$); 8-хлор-3-(3,4-дихлорбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (МС (ЕІ) $M^+ = 390,1$); 7-хлор-3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)хінолін-4-ол (МС (ЕІ) $M^+ = 356,1$).

Приклад 5

3-(4-Хлорбензолсульфоніл)-4,7-дихлорхінолін (проміжний продукт)

7-Хлор-3-(4-хлор-бензолсульфоніл)-4-гідроксихінолін (4,25 г, 12 ммоль) в оксихлориді фосфору(V) (5,6 мл, 60 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і робили лужною 5 М розчином гідроксиду натрію. Після охолодження осад відокремлювали фільтруванням і промивали водою, одержуючи при цьому 3,8 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 85,0 %. МС (ЕІ) $M^+ = 373,2$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: 3-(3-хлорбензолсульфоніл)-4,6-дихлорхінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 373,2$); 3-(4-хлорбензолсульфоніл)-4,8-дихлорхінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 373,2$); 4-хлор-6-ціано-3-(4-фторбензолсульфоніл)хінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 347,1$); 4-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-6-фторхінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 357,1$).

Приклад 6

4-Бром-7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)хінолін (проміжний продукт)

Суміш 7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)хінолін-4-олу (0,5 г, 1,41 ммоль) і оксидоброміду фосфору(V) (1,2 г, 4,2 ммоль) в хлороформі (30 мл) і триетиламіні (1 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і значення рН регулювали до 10 водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали кристалізацією з діетилового простого ефіру, одержуючи при цьому 0,45 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 77 %. МС (ЕІ) $M^+ = 418,1$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: 4-бром-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-6-фторхінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 347,1$); 4-бром-7-хлор-3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)хінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 420,1$); 4-бром-7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-6-фторхінолін (МС (ЕІ) $M^+ = 436,1$); 4-бром-7-хлор-3-(4-

фторбензолсульфоніл)хінолін (МС (EI) M^+ = 402,1); 4-бром-7-хлор-3-(3-фторбензолсульфоніл)хінолін (МС (EI) M^+ = 402,1); 4-бром-7-хлор-3-(3-ціанобензолсульфоніл)хінолін (МС (EI) M^+ = 409,2); 4-бром-7-хлор-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)хінолін (МС (EI) M^+ = 427,1).

5 Приклад 7

7-Хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін

Таблиця I, сполука 4

10 Суміш 4-бром-7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)хіноліну (0,42 г, 1 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (0,21 г, 1,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,08 г, 0,07 ммоль) в 30 мл 1,2-диметоксіетану і 8 мл 2 М водного розчину карбонату натрію перемішували протягом 2 годин при 70°C. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Сирий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (кізельгель 60, елюент: хлороформ) і кристалізували з метанолу, одержуючи при цьому 0,29 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 67 %.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 6,92-6,98 м (2H) [H-14, 18]; 7,06-7,13 м (2H) [H-15, 17]; 7,25-7,32 м (5H) [H-6, 22, 23, 25, 26]; 7,44 дд (1H) [H-7]; 9,23 д (1H) [H-9]; 9,77 с (1H) [H-2].

МС (EI) M^+ = 433,2.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки:

20 7-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін (таблиця I, сполука 9, МС (EI) M^+ = 400,2),

4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фторхінолін (таблиця I, сполука 17, МС (EI) M^+ = 426,2),

4-(4-хлорфеніл)-3-(3,5-дифторбензолсульфоніл)-7-фторхінолін (таблиця I, сполука 35, МС (EI) M^+ = 434,2),

25 4-(3-хлорфеніл)-8-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хінолін (таблиця I, сполука 53, МС (EI) M^+ = 428,2),

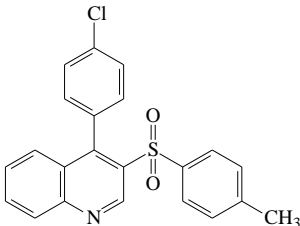
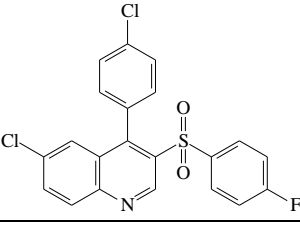
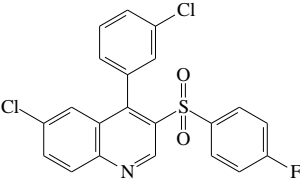
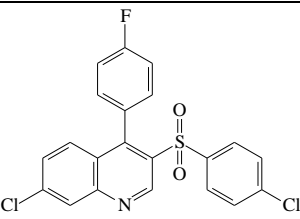
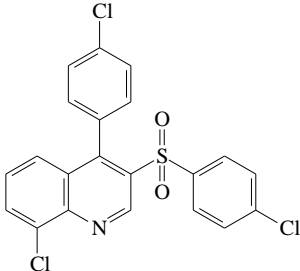
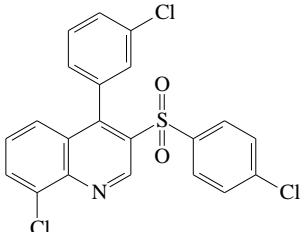
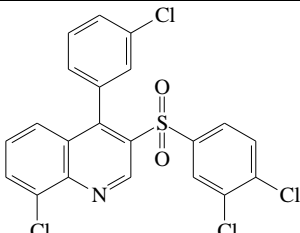
3-(3-ціанобензолсульфоніл)-6-фтор-4-(3-метоксифеніл)хінолін (таблиця I, сполука 68, МС (EI) M^+ = 419,3),

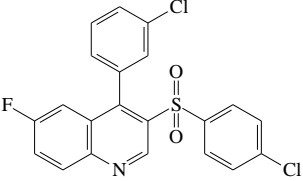
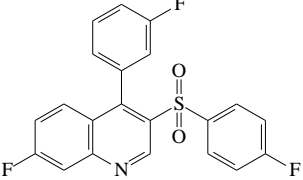
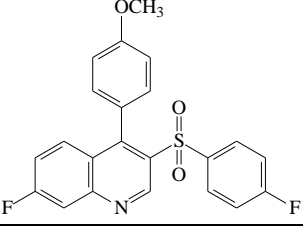
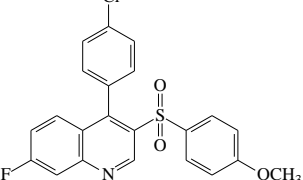
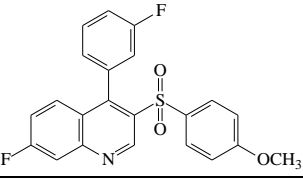
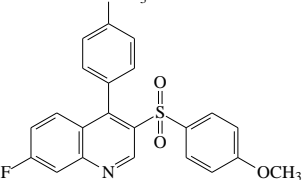
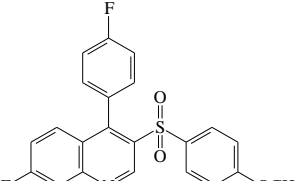
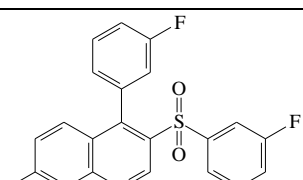
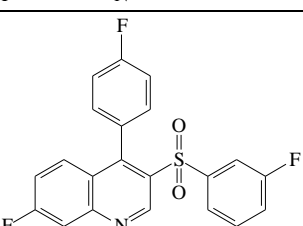
30 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хінолін (таблиця I, сполука 101, МС (EI) M^+ = 418,2),

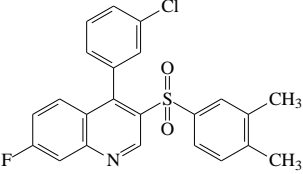
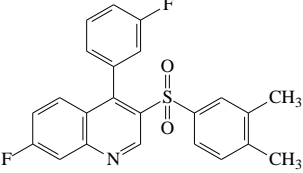
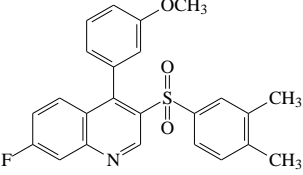
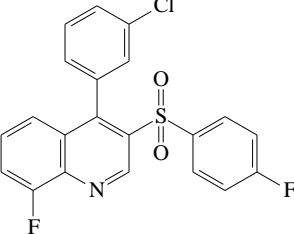
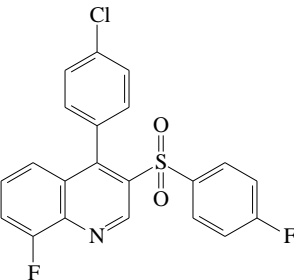
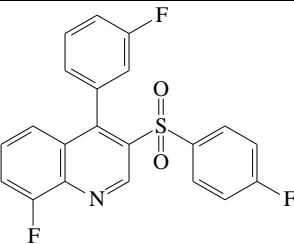
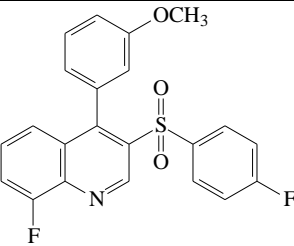
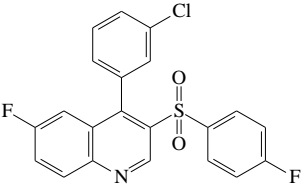
7-хлор-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін (таблиця I, сполука 170, МС (EI) M^+ = 434,2),

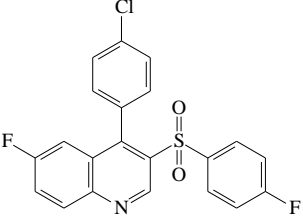
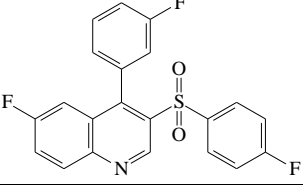
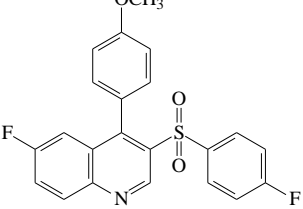
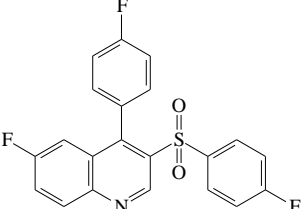
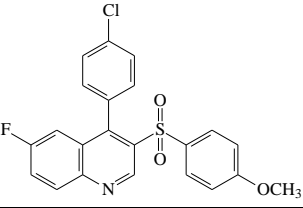
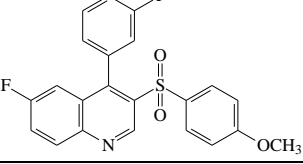
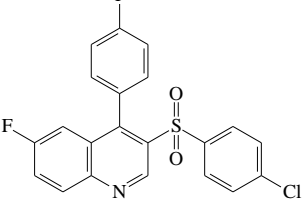
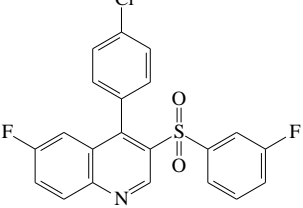
7-хлор-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін (таблиця I, сполука 186, МС (EI) M^+ = 441,2).

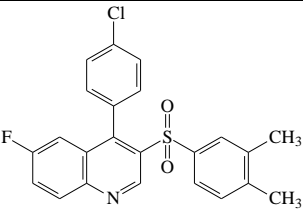
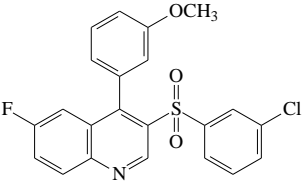
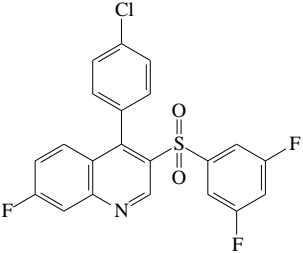
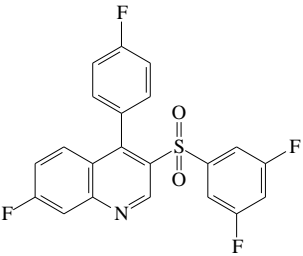
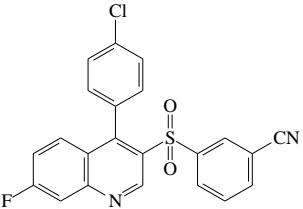
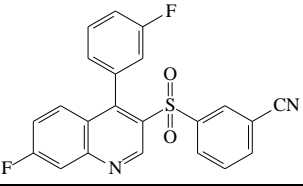
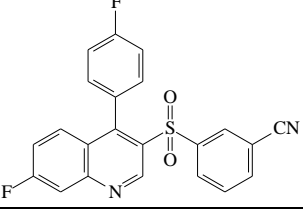
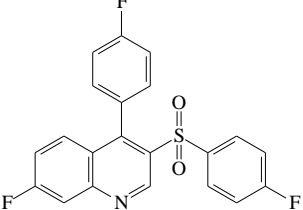
35 Приклади сполук формули (I) і їх афінність для рецепторів mGluR5 і mGluR1 щурів дані нижче в таблиці.

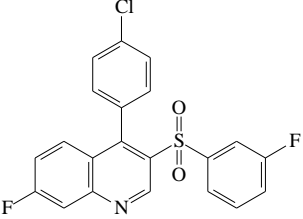
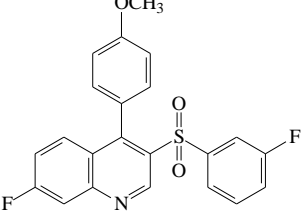
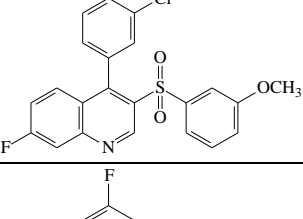
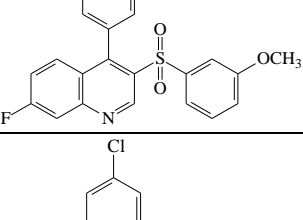
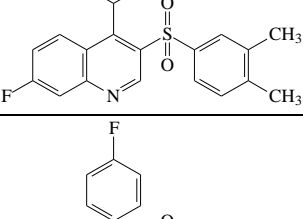
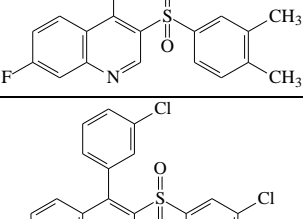
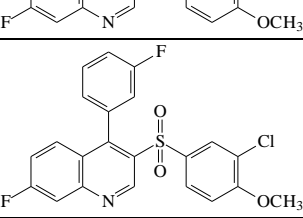
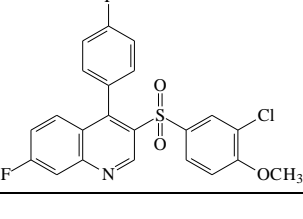

№ сполуки	Структура	(M+H) ⁺ або M ⁺	K _i (HМ) mGlu5	K _i (HМ) mGlu1
1.		393,8	***	**
2.		433,2	*	*
3.		433,2	*	*
4.		433,2	***	**
5.		450,1	**	*
6.		450,1	**	*
7.		484,1	***	***

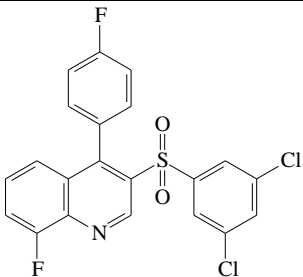
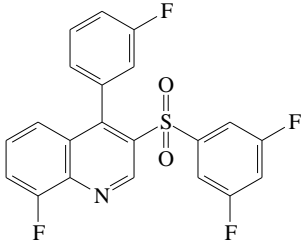
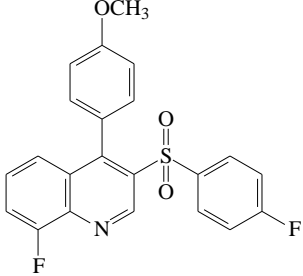
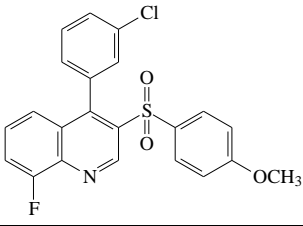
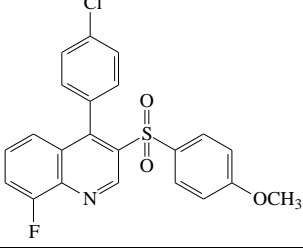
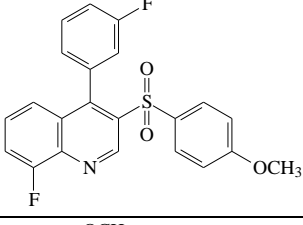
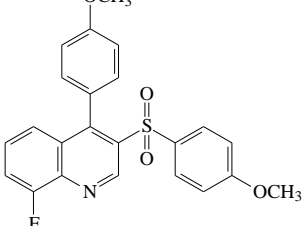
8.		433,2	*	*
9.		400,2	***	**
10.		412,2	**	*
11.		428,2	***	*
12.		412,2	**	*
13.		424,2	***	*
14.		412,2	**	*
15.		400,2	***	**
16.		400,2	***	*

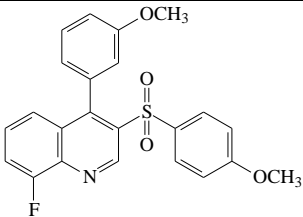
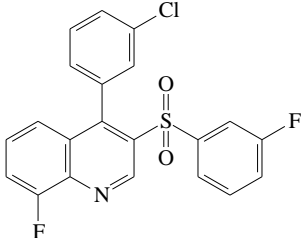
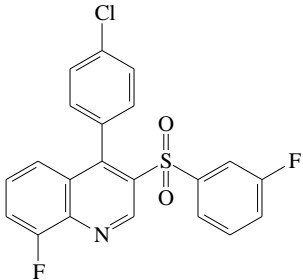
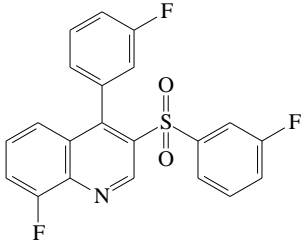
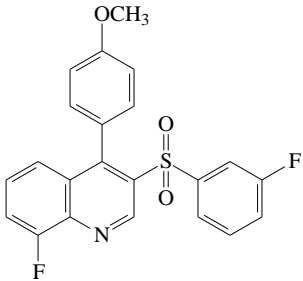
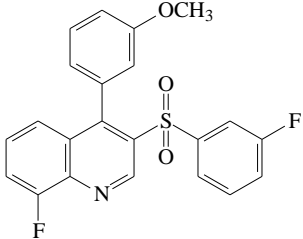
17.		426,2	***	*
18.		410,2	***	*
19.		422,3	***	*
20.		416,2	***	***
21.		416,2	***	**
22.		400,2	***	**
23.		412,2	***	*
24.		416,2	*	*

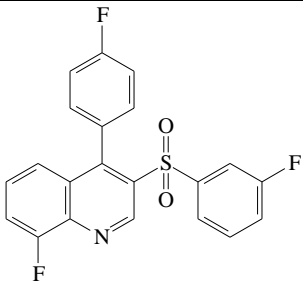
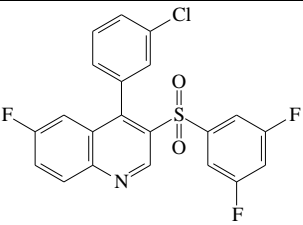
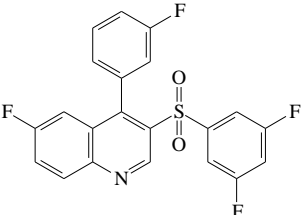
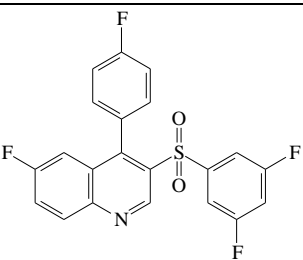
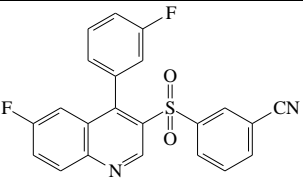
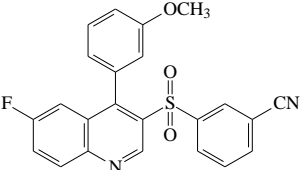
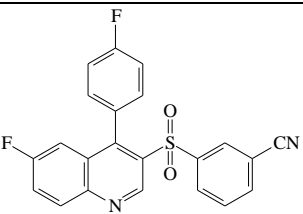
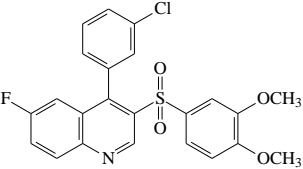
25.		416,2	**	*
26.		400,2	**	*
27.		412,2	*	*
28.		400,2	*	*
29.		428,2	***	*
30.		412,2	**	*
31.		416,2	*	*
32.		416,2	*	*

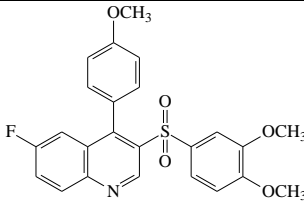
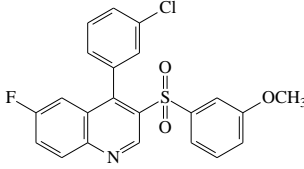
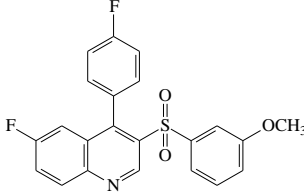
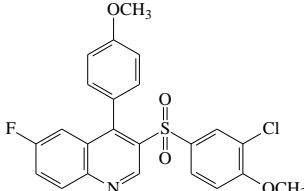
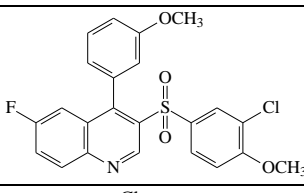
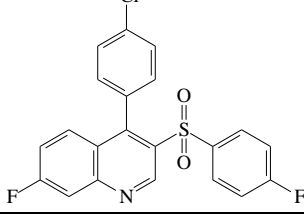
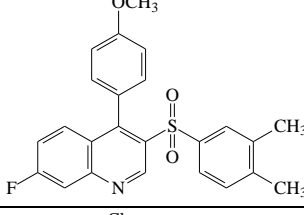
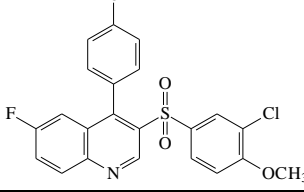
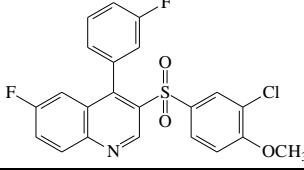
33.		426,2	***	*
34.		428,2	*	*
35.		434,2	***	*
36.		418,2	***	*
37.		423,2	***	**
38.		407,2	***	**
39.		407,2	***	**
40.		400,2	***	*

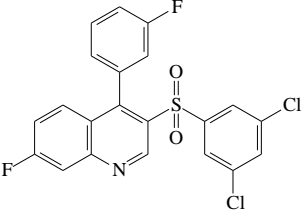
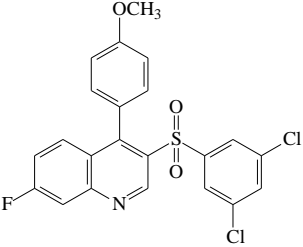
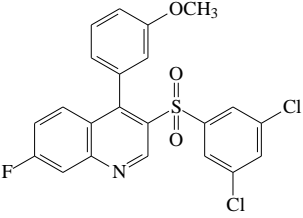
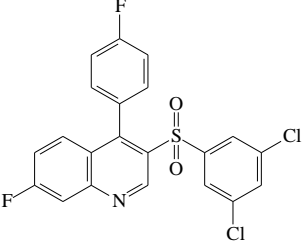
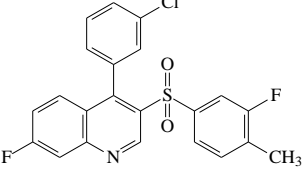
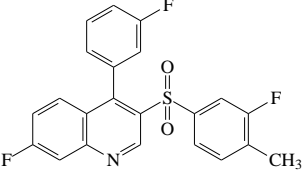
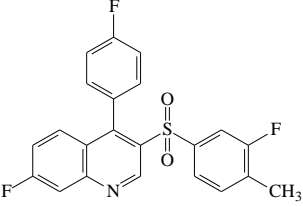
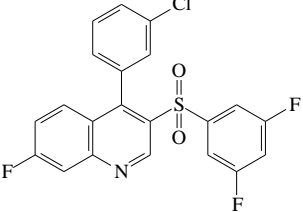
41.		416,2	***	*
42.		412,2	**	*
43.		428,2	***	*
44.		412,2	***	*
45.		426,2	***	*
46.		410,2	***	*
47.		463,2	***	**
48.		446,2	***	*
49.		446,2	***	*

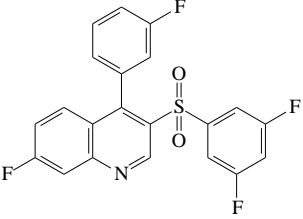
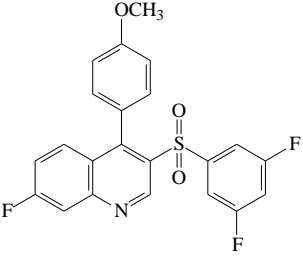
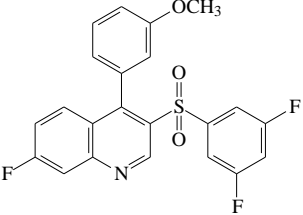
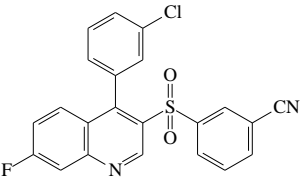
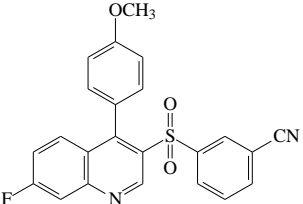
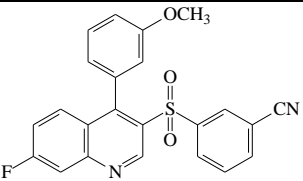
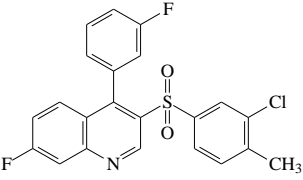
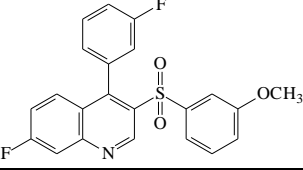
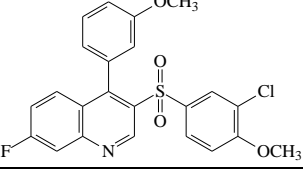
50.		451,2	***	***
51.		418,2	***	*
52.		412,2	***	*
53.		428,2	***	*
54.		428,2	***	***
55.		412,2	***	*
56.		424,2	***	*

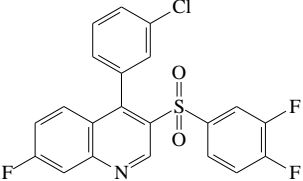
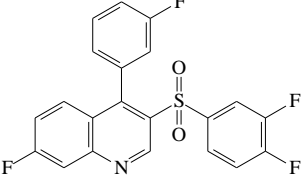
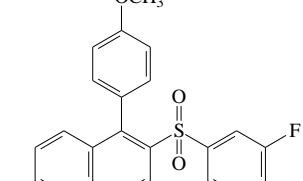
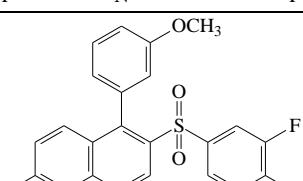
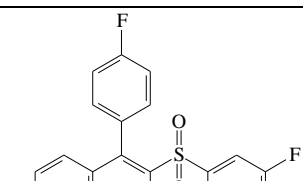
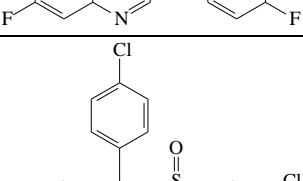
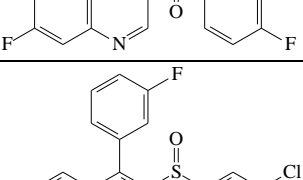
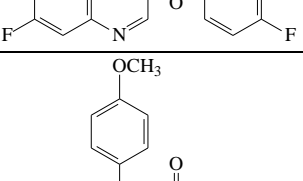
57.		424,2	***	*
58.		416,2	***	**
59.		416,2	***	**
60.		400,2	***	**
61.		412,2	***	*
62.		412,2	***	*

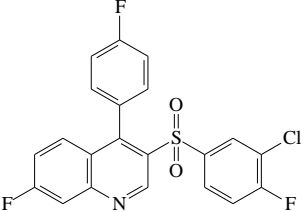
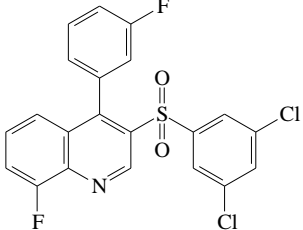
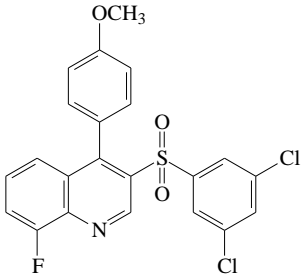
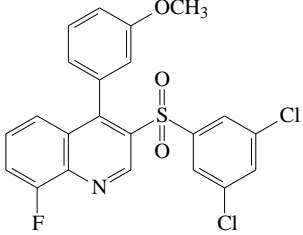
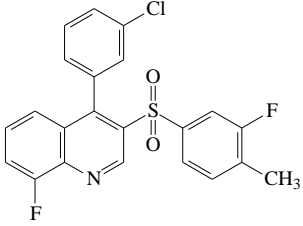
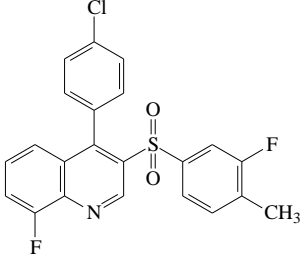
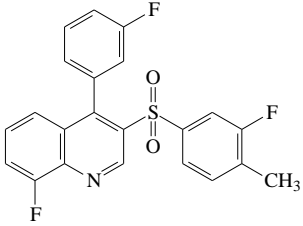
63.		400,2	***	**
64.		434,2	*	*
65.		418,2	**	**
66.		418,2	**	*
67.		407,2	***	**
68.		419,3	***	*
69.		407,2	***	**
70.		458,3	*	*

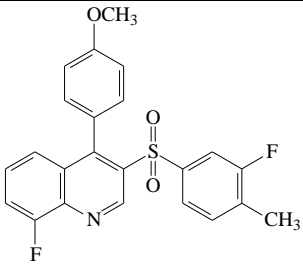
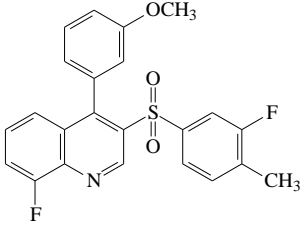
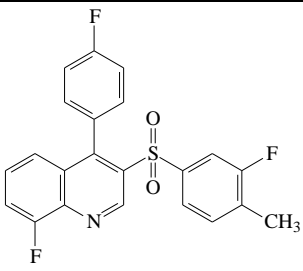
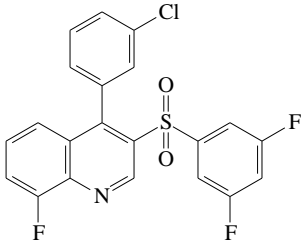
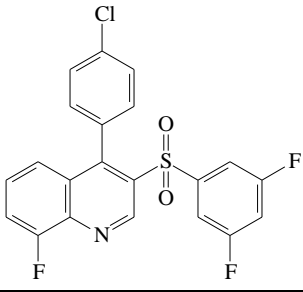
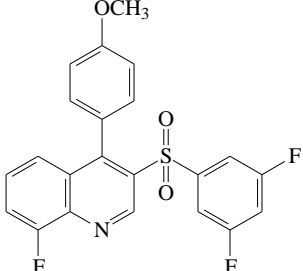
71.		454,3	*	*
72.		428,2	***	*
73.		412,2	***	*
74.		458,3	***	*
75.		458,3	***	*
76.		416,2	***	*
77.		422,3	***	*
78.		463,2	***	*
79.		446,2	***	*

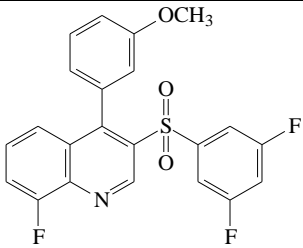
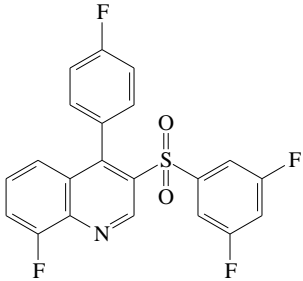
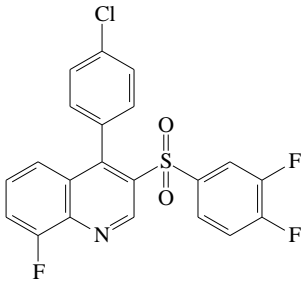
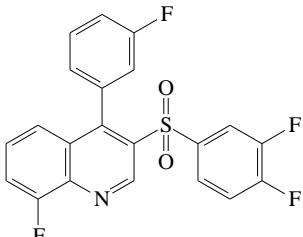
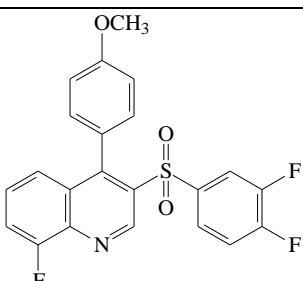
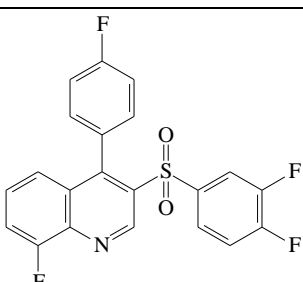
80.		451,2	***	**
81.		463,2	***	*
82.		463,2	***	*
83.		451,2	***	**
84.		430,2	***	*
85.		414,2	***	*
86.		414,2	***	*
87.		434,2	**	*

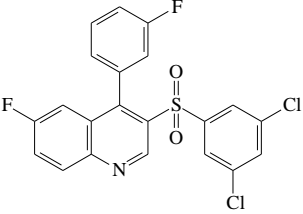
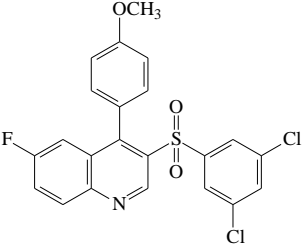
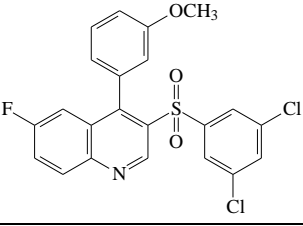
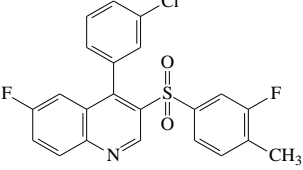
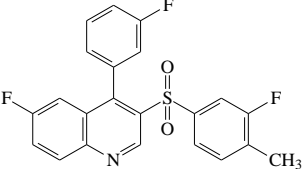
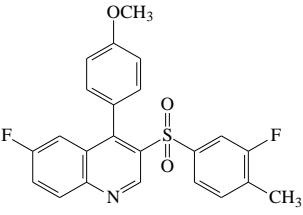
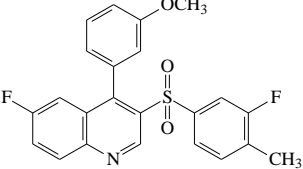
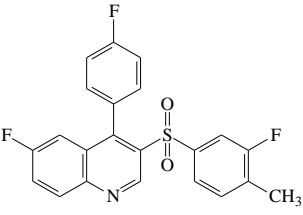
88.		418,2	***	**
89.		430,3	***	*
90.		430,3	***	*
91.		423,2	***	***
92.		419,3	***	**
93.		419,3	***	*
94.		430,2	***	*
95.		412,2	**	*
96.		458,3	**	*

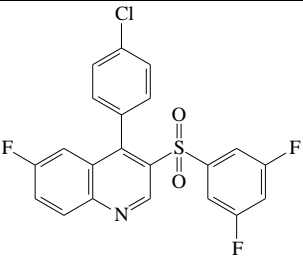
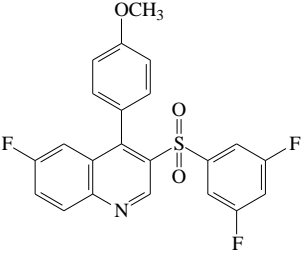
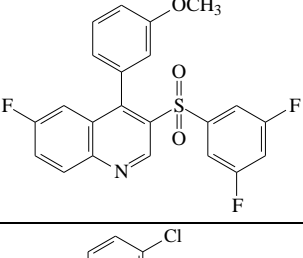
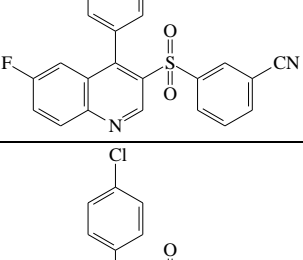
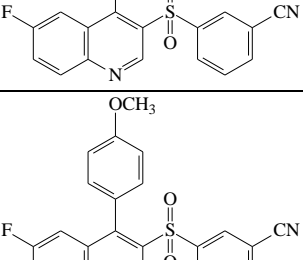
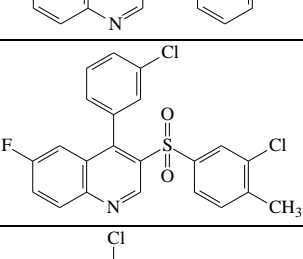
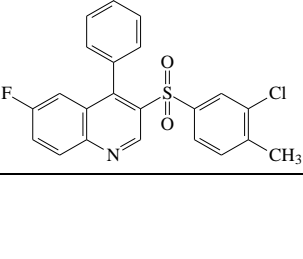

97.		434,2	**	**
98.		418,2	***	**
99.		430,3	***	*
100.		430,3	***	*
101.		418,2	***	**
102.		451,2	***	**
103.		434,2	***	***
104.		446,2	***	**

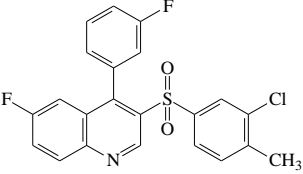
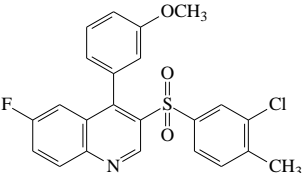
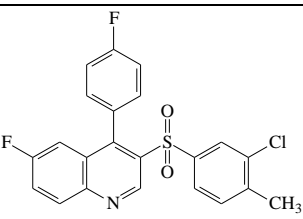
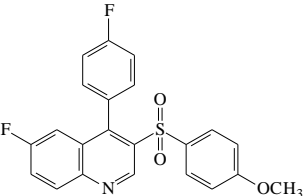
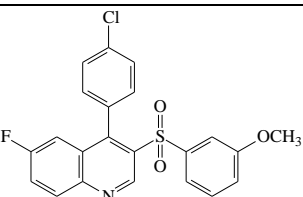
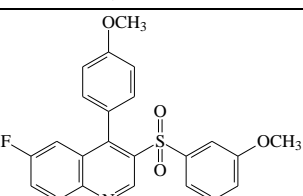
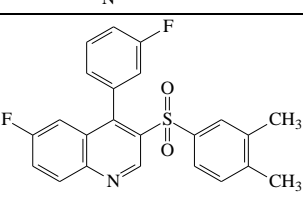
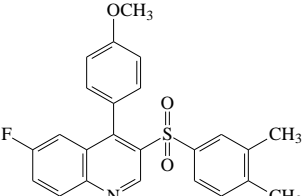
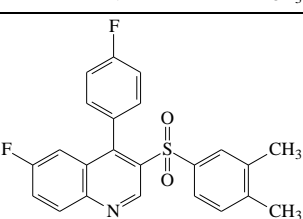
105.		434,2	***	***
106.		451,2	***	*
107.		463,2	***	*
108.		463,2	***	*
109.		430,2	***	*
110.		430,2	***	*
111.		414,2	***	*

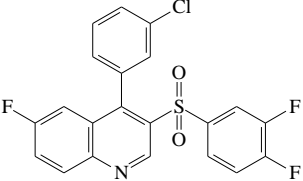
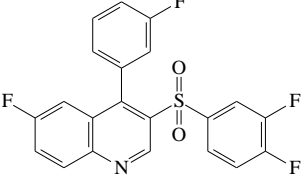
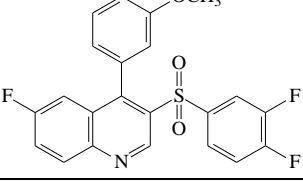
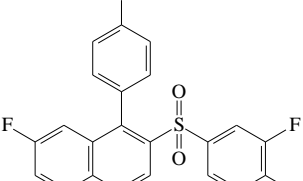
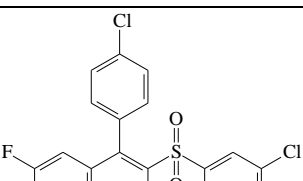
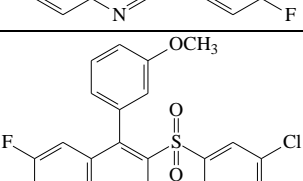
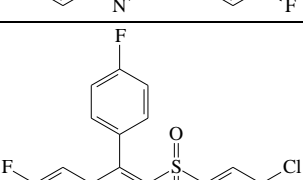
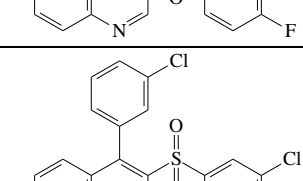
112.		426,3	***	*
113.		426,3	***	*
114.		414,2	***	*
115.		434,2	***	**
116.		434,2	***	**
117.		430,3	***	*

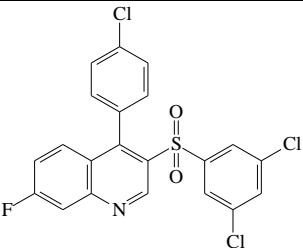
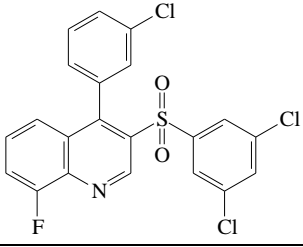
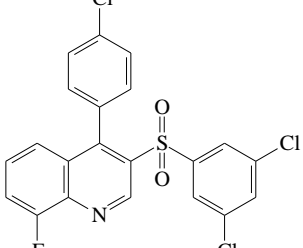
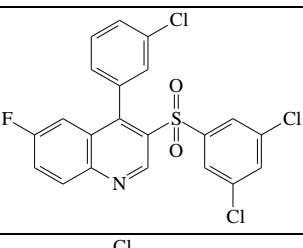
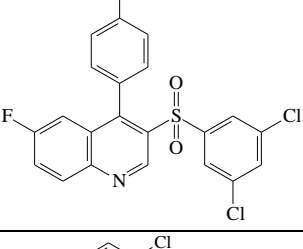
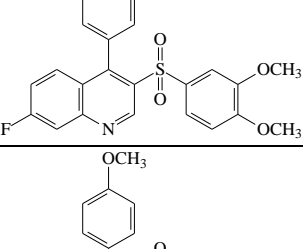
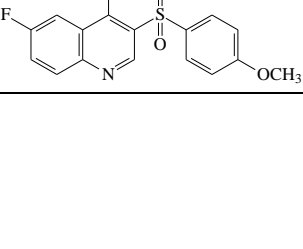
118.		430,3	***	*
119.		418,2	***	***
120.		434,2	***	**
121.		418,2	***	***
122.		430,3	***	*
123.		418,2	***	***

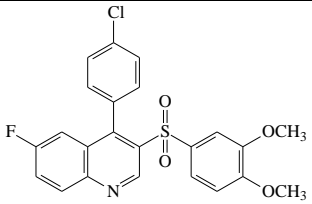
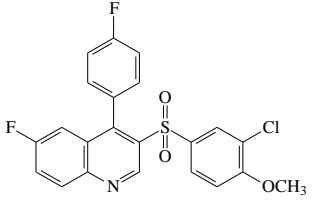
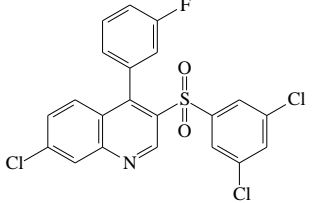
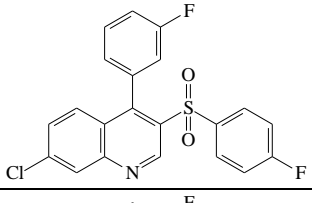
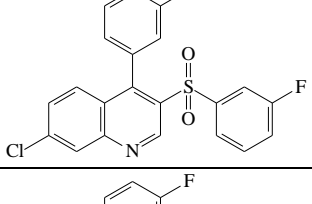
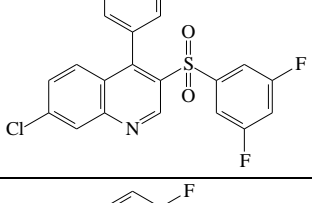
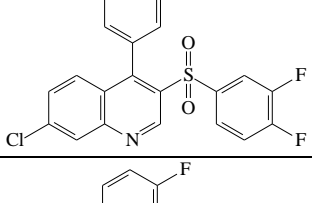
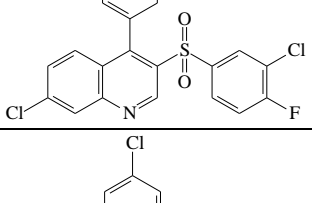
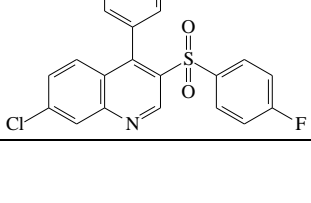
124.		451,2	***	**
125.		463,2	***	*
126.		463,2	***	*
127.		430,2	***	*
128.		414,2	***	*
129.		426,3	***	*
130.		426,3	***	*
131.		414,2	***	*

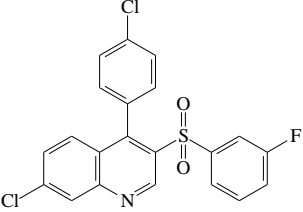
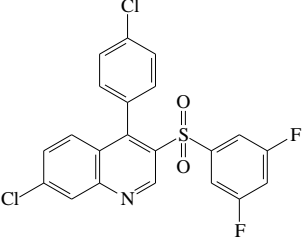
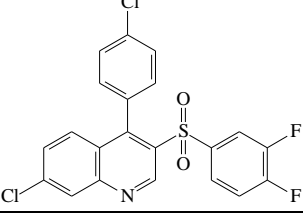
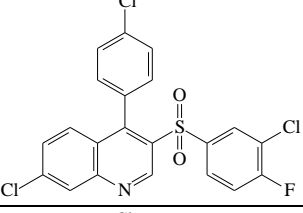
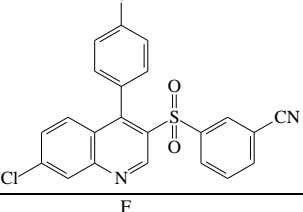
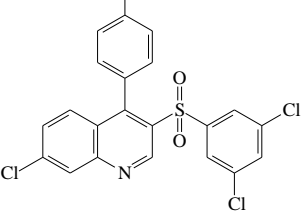
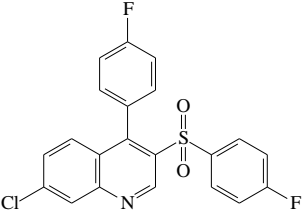
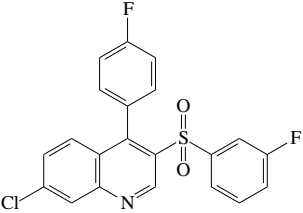
132.		434,2	**	*
133.		430,3	**	*
134.		430,3	**	*
135.		423,2	***	**
136.		423,2	***	**
137.		419,3	***	*
138.		447,2	***	*
139.		447,2	***	*

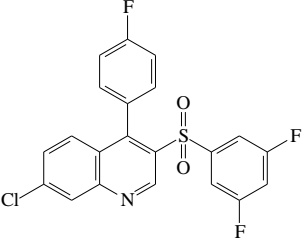
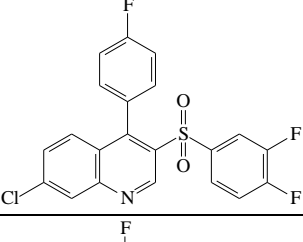
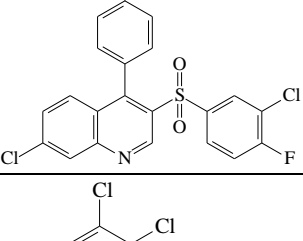
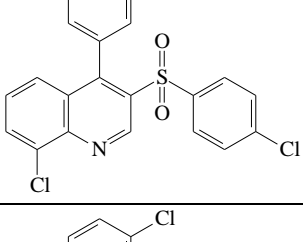
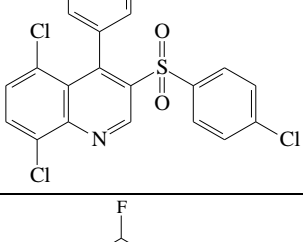
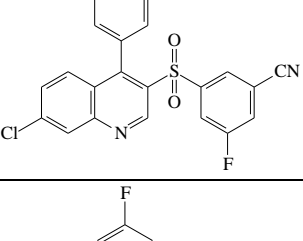
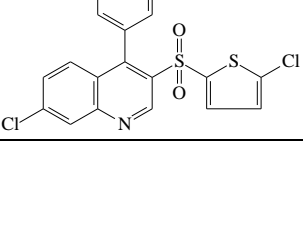
140.		430,2	***	*
141.		442,2	***	*
142.		430,2	***	*
143.		412,2	**	*
144.		428,2	***	*
145.		424,2	***	*
146.		410,2	***	*
147.		422,3	***	*
148.		410,2	***	*

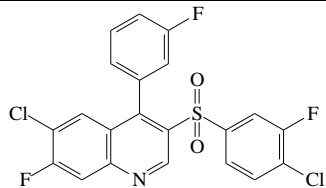
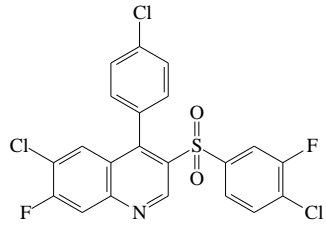
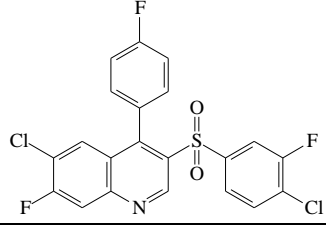
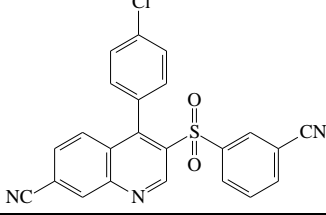
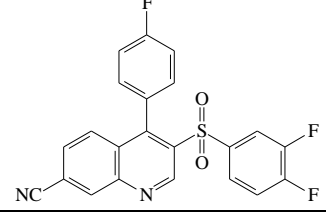
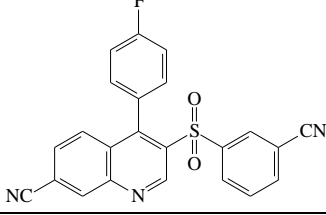
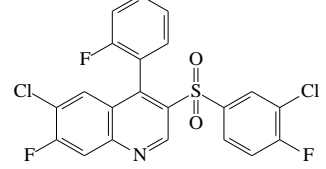
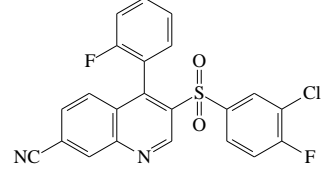
149.		434,2	**	**
150.		418,2	***	**
151.		430,3	**	*
152.		418,2	***	**
153.		451,2	***	**
154.		446,2	***	*
155.		434,2	***	**
156.		468,1	***	**

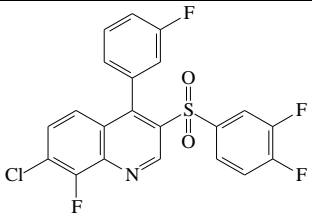
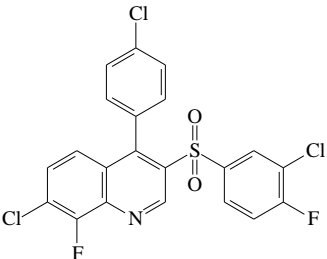
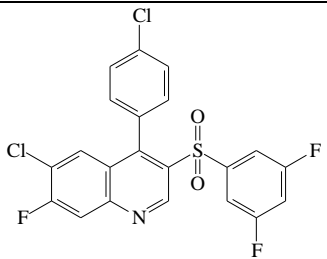
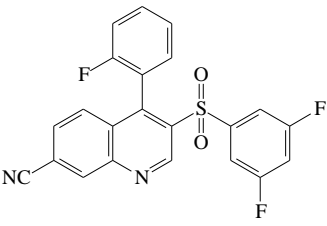
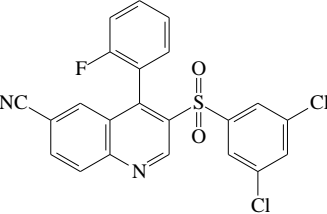
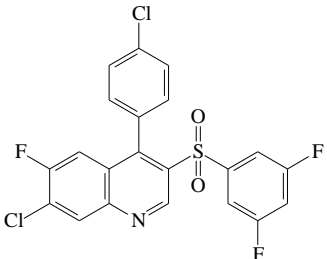
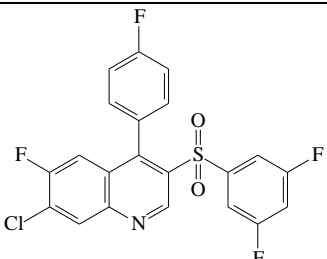
157.		468,1	***	**
158.		468,1	***	**
159.		468,1	***	**
160.		468,1	***	*
161.		468,1	***	*
162.		458,3	*	*
163.		424,2	***	*

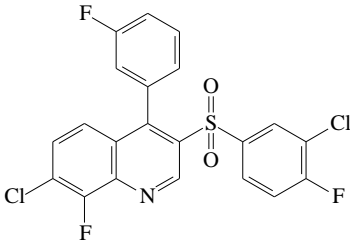
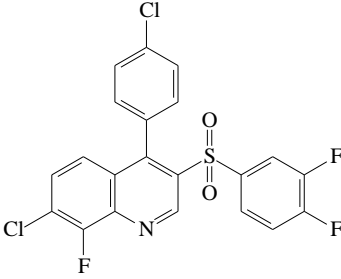
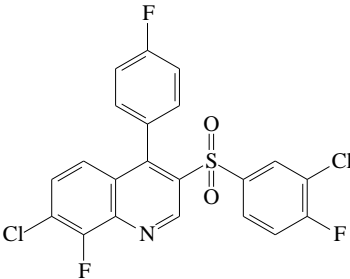
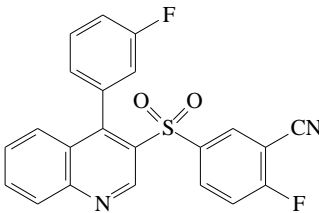
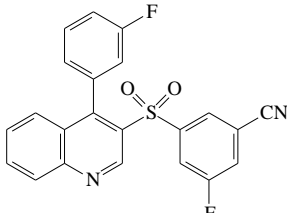
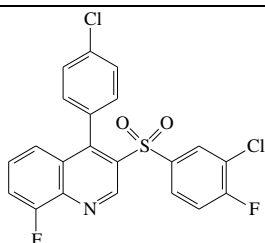
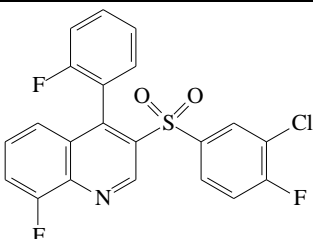
164.		458,3	*	*
165.		446,2	*	*
166.		468,1	***	*
167.		416,2	***	*
168.		416,2	***	*
169.		434,2	***	*
170.		434,2	***	*
171.		451,2	***	*
172.		433,2	***	*

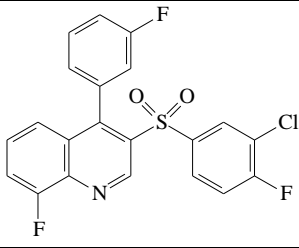
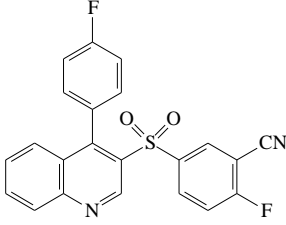
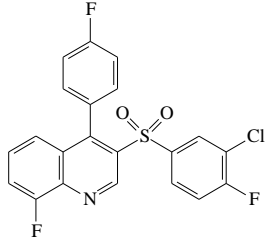
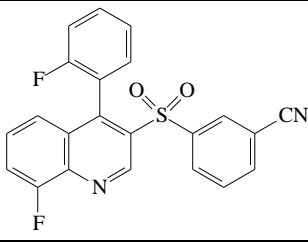
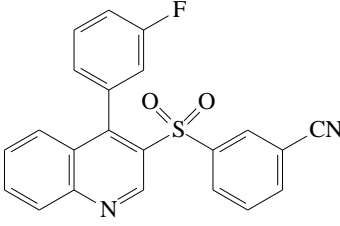
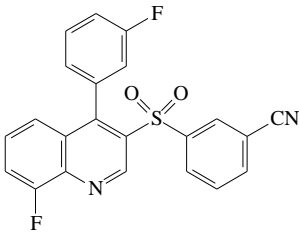
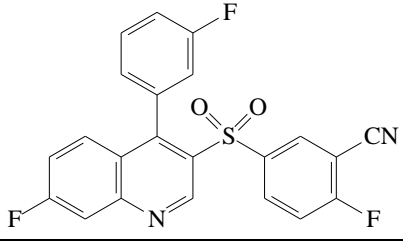
173.		433,2	***	*
174.		451,2	***	*
175.		451,2	***	*
176.		468,1	***	*
177.		440,2	***	*
178.		468,1	***	*
179.		416,2	***	*
180.		416,2	***	*

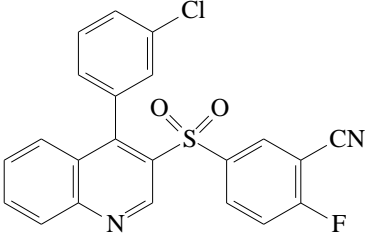
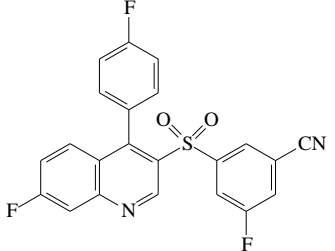
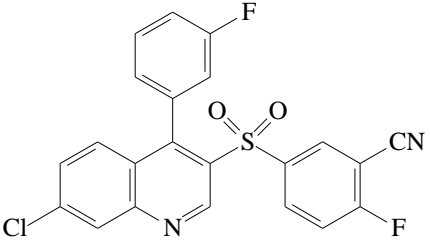
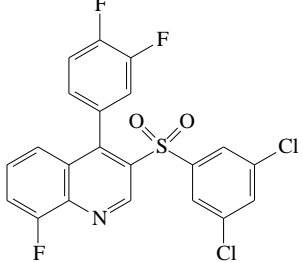
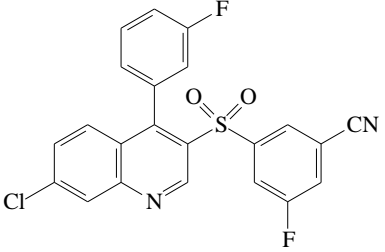
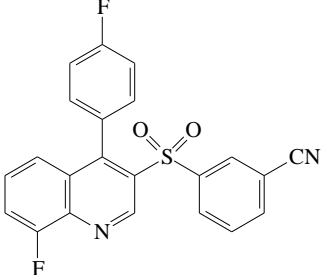
181.		434,2	***	*
182.		434,2	***	*
183.		451,2	***	*
184.		484,1	*	*
185.		484,1	*	*
186.		441,2	***	*
187.		439,2	**	*

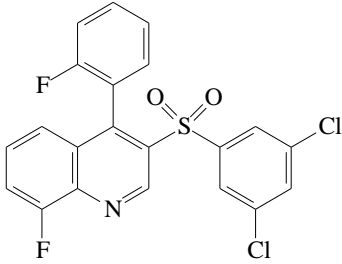
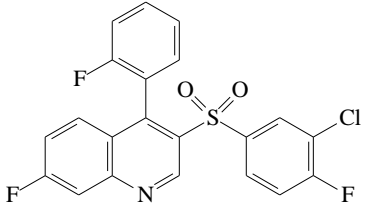
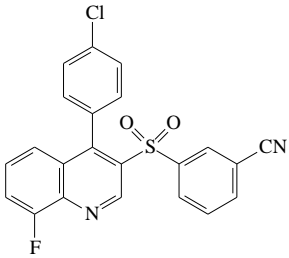
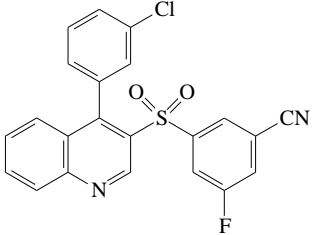
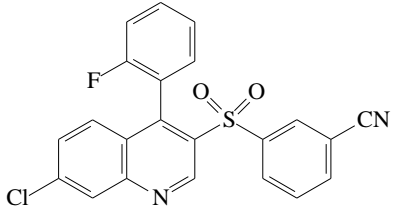
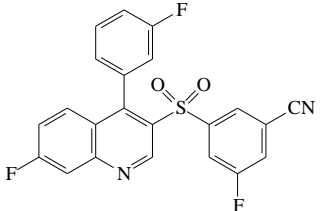
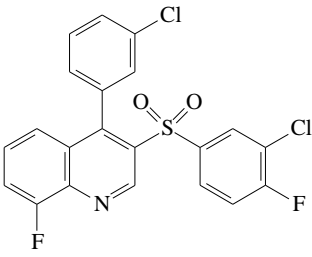
188.		469,2	**	*
189.		485,2	***	*
190.		469,2	***	*
191.		430,2	**	*
192.		425,2	*	*
193.		414,3	**	*
194.		469,2	*	*
195.		441,2	***	*

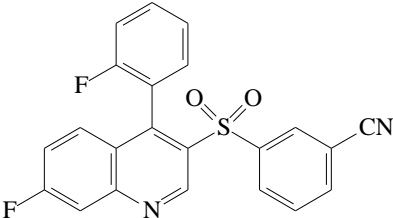
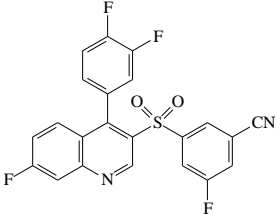
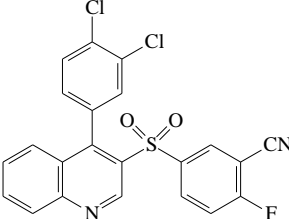
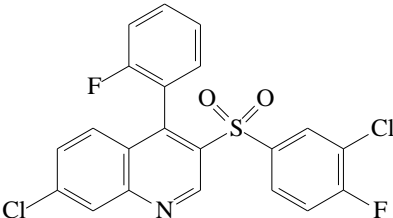
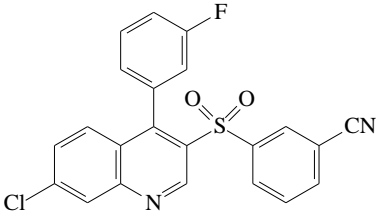
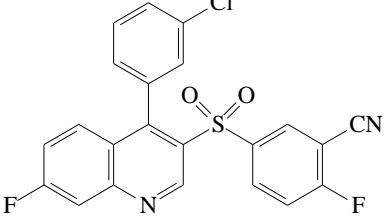
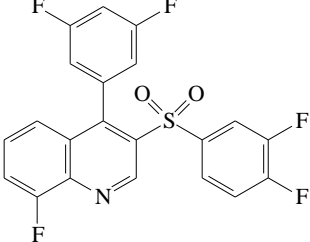
196.		452,2	***	*
197.		485,2	***	*
198.		469,2	*	*
199.		425,3	**	*
200.		458,2	*	*
201.		469,2	*	*
202.		452,2	**	*

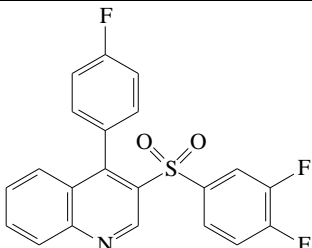
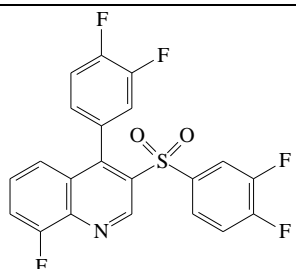
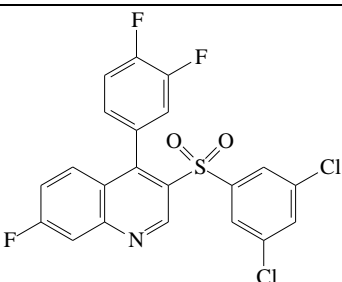
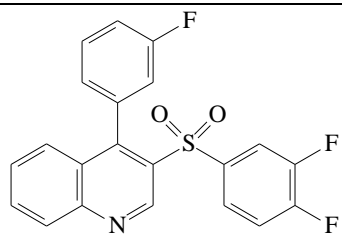
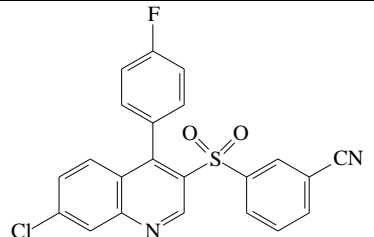
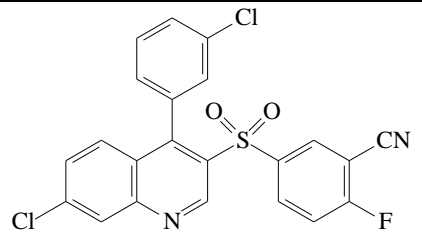
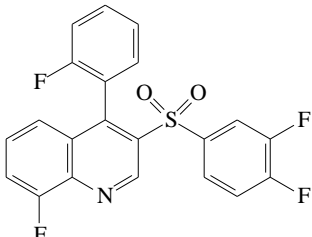
203.		469,2	***	*
204.		469,2	***	*
205.		469,2	***	*
206.		407,3	***	*
207.		407,3	***	*
208.		451,1	***	**
209.		434,2	***	**

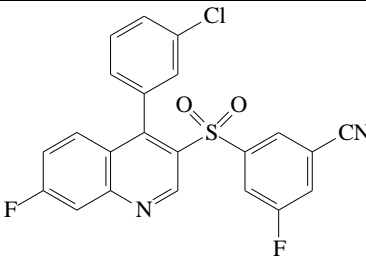
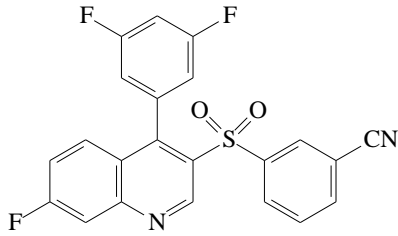
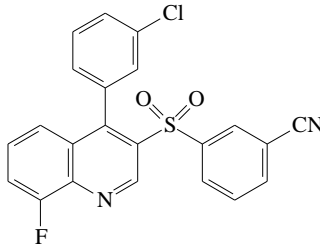
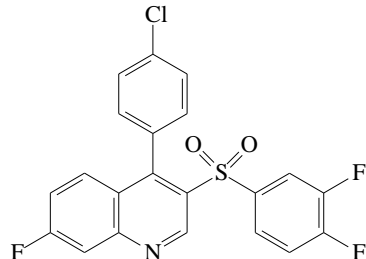
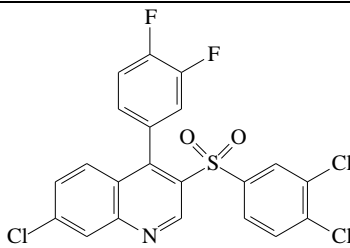
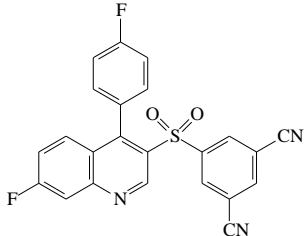
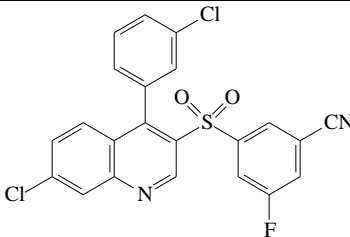
210.		434,2	***	**
211.		407,3	***	*
212.		434,2	***	**
213.		407,2	***	*
214.		389,1	***	*
215.		407,2	***	*
216.		425,1	***	*

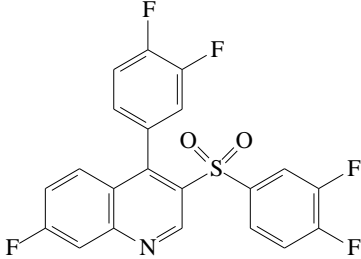
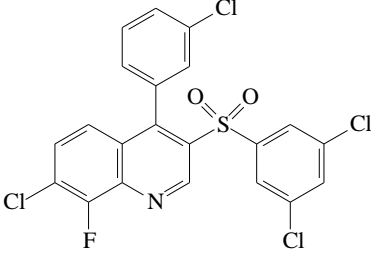
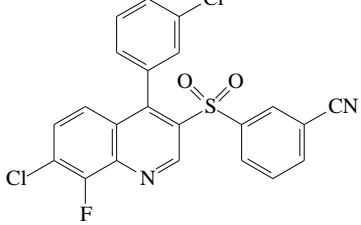
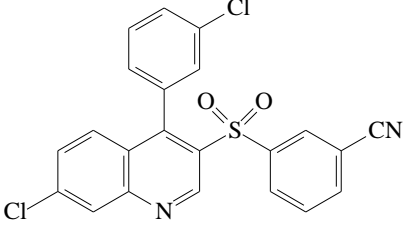
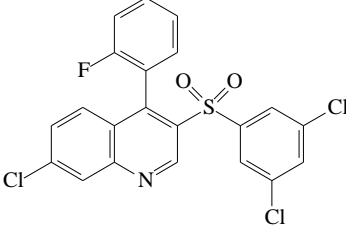
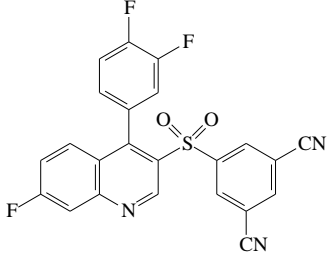
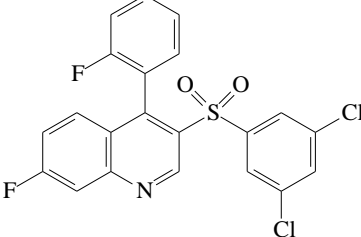
217.		423,2	***	*
218.		425,1	***	*
219.		441,0	***	***
220.		469,4	***	*
221.		441,0	***	**
222.		407,2	***	*

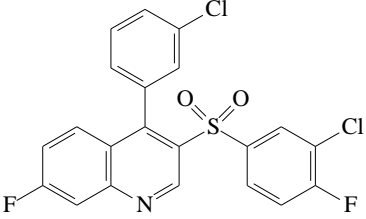
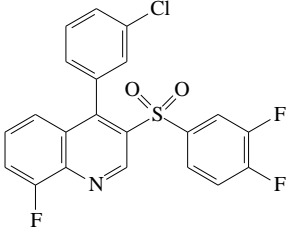
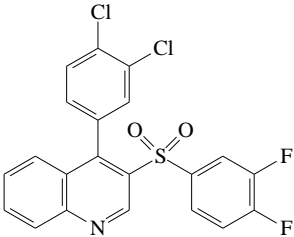
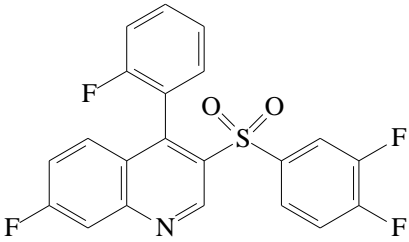
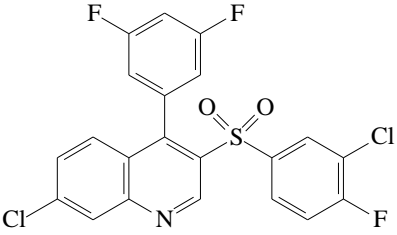
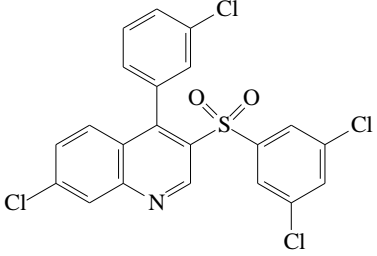
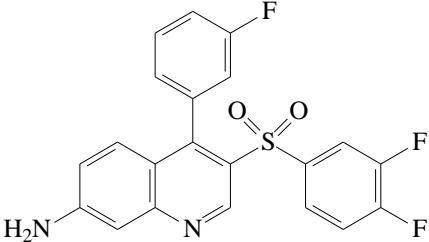
223.		451,2	***	*
224.		434,2	***	**
225.		423,2	***	*
226.		423,2	***	*
227.		423,2	***	***
228.		425,1	***	*
229.		451,2	***	**

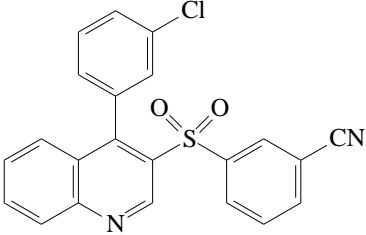
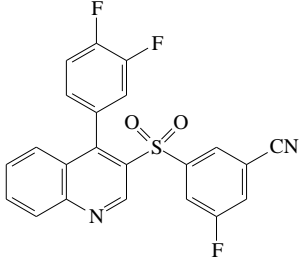
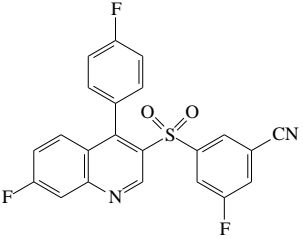
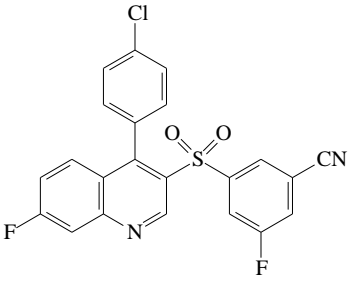
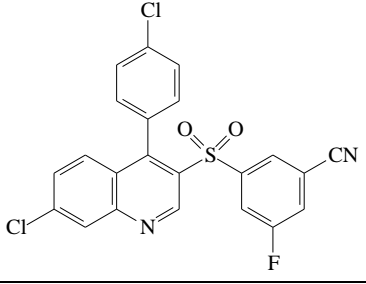
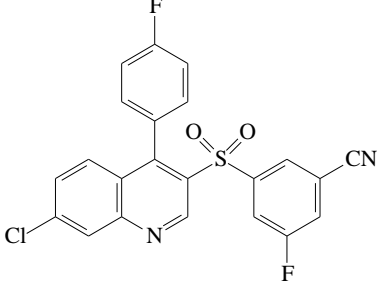
230.		407,2	***	*
231.		443,4	***	*
232.		457,3	***	*
233.		451,2	***	***
234.		423,3	***	***
235.		441,2	***	*
236.		436,2	***	**

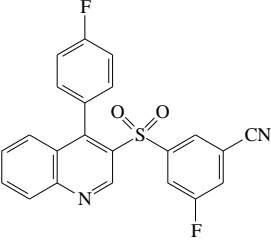
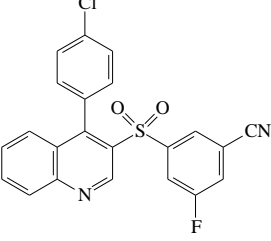
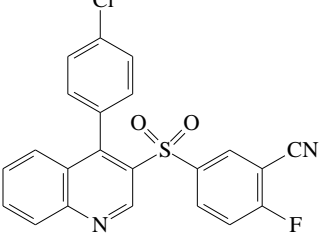
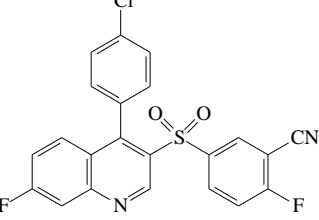
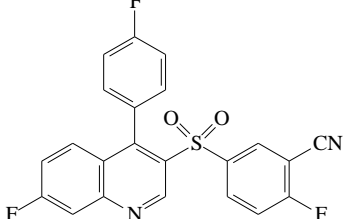
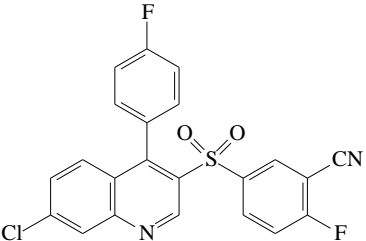
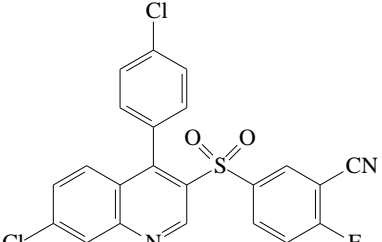
237.		400,3	***	*
238.		436,2	***	*
239.		468,8	***	*
240.		400,1	***	*
241.		423,3	***	**
242.		458,0	***	***
243.		418,2	***	*

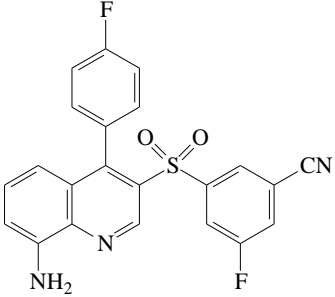
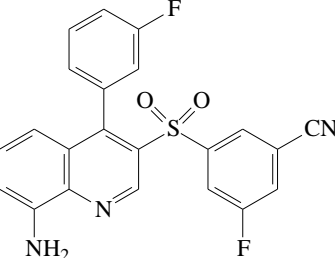
244.		441,2	***	*
245.		425,2	***	**
246.		423,2	***	*
247.		434,2	***	*
248.		486,2	***	**
249.		432,3	***	*
250.		458,0	***	**

251.		436,2	***	*
252.		503,8	***	**
253.		458,2	***	**
254.		440,1	***	**
255.		468,1	***	**
256.		450,3	***	*
257.		450,8	***	*

258.		451,1	***	**
259.		434,2	***	*
260.		451,3	***	*
261.		417,9	***	*
262.		469,4	***	***
263.		484,2	***	**
264.		415,1	***	**

265.		405,0	***	*
266.		425,1	***	*
267.		425,2	***	*
268.		441,2	***	*
269.		458,2	***	*
270.		441,2	***	*

271.		407,3	***	*
272.		423,2	***	*
273.		423,2	***	*
274.		441,2	***	*
275.		425,2	***	*
276.		441,2	***	**
277.		458,2	***	**

278.		422,1	***	*
279.		422,1	***	*

*** $K_i < 200$ нМ

** 200 нМ $< K_i < 500$ нМ

* 500 нМ $< K_i$

Приклад 8

Одержання фармацевтичних композицій

а) Таблетки:

- 5 0,01-50 % активного інгредієнта формули (I), 15-50 % лактози, 15-50 % картопляного крохмалю, 5-15 % полівінілпіролідону, 1-5 % тальку, 0,01-3 % стеарату магнію, 1-3 % колоїдного діоксиду кремнію і 2-7 % ультраамілопектину змішували, суміш потім гранулювали мокрою грануляцією і пресували в таблетки.

б) Драже, покриті плівкою таблетки:

- 10 Таблетки, виготовлені відповідно до способу, описаного вище, покривали шаром, що складається з ентеро- або гастророзчинної плівки або цукру і тальку. Драже полірували сумішшю бджолиного воску і карнаубського воску.

с) Капсули:

- 15 0,01-50 % активного інгредієнта формули (I), 1-5 % лаурилсульфату натрію, 15-50 % крохмалю, 15-50 % лактози, 1-3 % колоїдного діоксиду кремнію і 0,01-5 % стеарату магнію ретельно змішують, суміш пропускають через сито і заповнюють у тверді желатинові капсули.

д) Суспензії:

- 20 Інгредієнти: 0,01-15 % активного інгредієнта формули (I), 0,1-2 % гідроксиду натрію, 0,1-3 % лимонної кислоти, 0,05-0,2 % ніпагіну (метил-4-гідроксибензоату натрію), 0,005-0,02 % ніпазолу, 0,01-0,5 % карбополу (поліакрилової кислоти), 0,1-5 % 96 %-ного етанолу, 0,1-1 % коригенту, 20-70 % сорбіту (70 % водний розчин) і 30-50 % дистильованої води.

- 25 До розчину ніпагіну і лимонної кислоти в 20 мл дистильованої води при енергійному перемішуванні додавали маленькими порціями карбопол і розчин витримували протягом 10-12 годин. Потім при перемішуванні додавали гідроксид натрію в 1 мл дистильованої води, водний розчин сорбіту і, нарешті, малиновий коригент. До цього носія маленькими порціями додавали активний інгредієнт і суспендували занурювальним гомогенізатором. Нарешті, суспензію заповнювали до необхідного кінцевого обсягу дистильованою водою і сироп-суспензію пропускали через пристрій колоїдний млин.

е) Супозиторії

- 30 Для кожного супозиторія ретельно змішували 0,01-15 % активного інгредієнта формули (I) і 1-20 % лактози, потім розплавляли 50-95 % свинячого жиру для супозиторія (наприклад, Witepsol 4), охолоджували до 35°C і суміш активного інгредієнта і лактози змішували з жиром гомогенізатором. Отриману суміш формували в охолоджених формах.

ф) Ампули з ліофілізованим порошком:

- 35 5 % розчин маніту або лактози одержували із застосуванням бідистильованої води для ін'єкційного застосування і розчин фільтрували так, щоб одержати стерильний розчин. 0,01-5 % розчин активного інгредієнта формули (I) також одержували із застосуванням бідистильованої

води для ін'єкційного застосування і цей розчин фільтрували так, щоб одержати стерильний розчин. Зазначені два розчини змішували в асептичних умовах, суміш заповнювали в ампули порціями по 1 мл, вміст ампул ліофілізували й ампули герметизували під атмосферою азоту. Вміст ампул розчиняли в стерильній воді або 0,9 % (фізіологічному) стерильному водному розчині хлориду натрію перед введенням.

Приклад 9

3-(3,4-Дифторбензолсульфоніл)-7-нітрохінолін-4-ол (проміжний продукт)

Зазначену в заголовку сполуку одержували із застосуванням методики, описаної в прикладі 4, з метилового ефіру 2-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-3-етоксіакрилової кислоти (3,49 г, 11,4 ммоль) і 3-нітроаніліну (1,57 г, 11,4 ммоль). Вихід був 1,6 г (38,3 %).

МС (EI) $M^+ = 367,2$.

Таким самим шляхом одержували, наприклад, 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-8-нітрохінолін-4-ол (МС (EI) $M^+ = 374,3$).

Приклад 10

4-Бром-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-нітрохінолін (проміжний продукт)

Суміш 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-нітрохінолін-4-олу (1,6 г, 4,37 ммоль) і оксиброміду фосфору(V) (2,5 г, 8,72 ммоль) в ДМФА (16 мл) перемішували при 65°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і значення рН регулювали до 10 водним розчином гідроксиду натрію. Після охолодження осад відокремлювали фільтруванням і промивали водою. Отриманий сирий продукт очищали кристалізацією з етанолу, одержуючи при цьому 1,25 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 67 %.

МС (EI) $M^+ = 430,9$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступну сполуку: 4-бром-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-8-нітрохінолін (МС (EI) $M^+ = 437,2$).

Приклад 11

3-(3,4-Дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)-7-нітрохінолін (проміжний продукт)

Зазначену в заголовку сполуку одержували із застосуванням методики, описаної в прикладі 7, з 4-бром-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-нітрохіноліну (0,53 г, 1,23 ммоль) і 3-фторфенілборонової кислоти (0,21 г, 1,5 ммоль). Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (кізельгель 60, елюент: хлороформ) і кристалізували з метанолу, одержуючи при цьому 0,31 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 57 %.

МС (EI) $M^+ = 445,3$.

Таким самим шляхом одержували, наприклад, 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)-8-нітрохінолін (МС (EI) $M^+ = 452,3$); 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)-8-нітрохінолін (МС (EI) $M^+ = 452,3$).

Приклад 12

7-Аміно-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін

Таблиця I, сполука 264

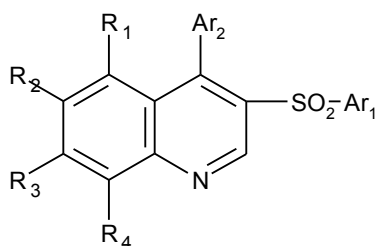
Суміш 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)-7-нітрохіноліну (0,31 г, 0,69 ммоль) і порошку заліза (0,15 г, 2,6 ммоль) в оцтовій кислоті перемішували протягом 30 хвилин при 60°C. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл). Осад відокремлювали фільтруванням і промивали водою (2 × 5 мл). Отриманий сирий продукт очищали кристалізацією з метанолу, одержуючи при цьому 0,12 г зазначеної в заголовку сполуки з виходом 42 %.

МС (EI) $M^+ = 415,1$.

Із застосуванням зазначеної вище методики одержували, наприклад, наступні сполуки: 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хінолін (МС (EI) $M^+ = 422,1$); 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хінолін (МС (EI) $M^+ = 422,1$).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



(I)

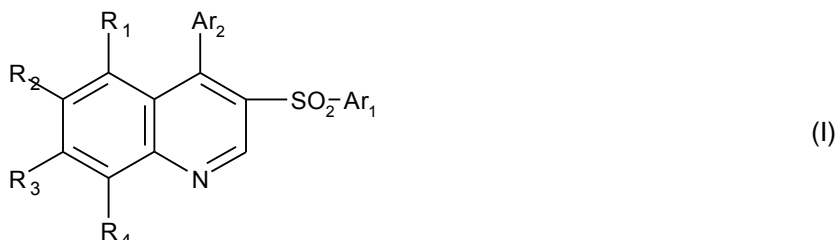
де

Ar_1 являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

Ar_2 являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

- 5 R_1, R_2, R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу, і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

2. Сполука формули (I):



10

де

Ar_1 являє собою фенільну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar_2 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору,

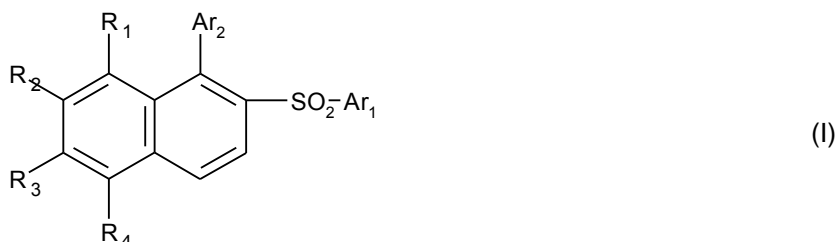
- 15 хлору, ціано, метилу, метокси; або

гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R_1, R_2, R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу,

- 20 метиламінометилу, диметиламінометилу, та/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

3. Сполука формули (I):



де

- 25 Ar_1 являє собою фенільну, піридиньну, тієнільну або оксазолільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar_2 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або

- 30 піридил, тієніл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R_1, R_2, R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

- 35 4. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

4-(4-хлорфеніл)-3-(4-метилбензолсульфоніл)хіноліну,

7-хлор-3-(4-хлорбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,

8-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-дихлорбензолсульфоніл)хіноліну,

7-фтор-3-(4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хіноліну,

- 40 4-(4-хлорфеніл)-7-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)хіноліну,

7-фтор-3-(4-метоксибензолсульфоніл)-4-(4-метоксифеніл)хіноліну,

7-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хіноліну,

7-фтор-3-(3-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,

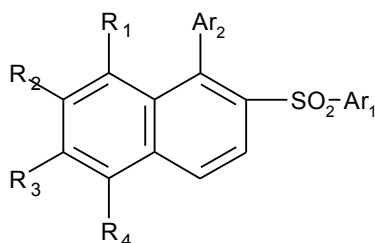
4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-диметилбензолсульфоніл)-7-фторхіноліну,

[illegible]

- [illegible]

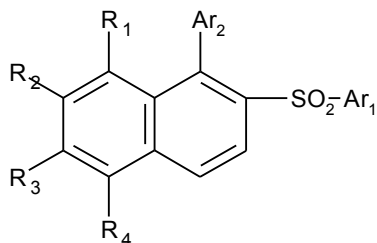
- [illegible]

- 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-хлорфеніл)хіноліну,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхіноліну,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-8-фторхіноліну,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)-8-фторхіноліну,
 5 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)хіноліну,
 7-хлор-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-4-(2-фторфеніл)хіноліну,
 3-(3,5-диціанобензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-фторхіноліну,
 3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хіноліну,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3-хлорфеніл)-7-фторхіноліну,
 10 4-(3-хлорфеніл)-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-8-фторхіноліну,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)хіноліну,
 3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(2-фторфеніл)хіноліну,
 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(3,5-дифторфеніл)хіноліну,
 7-хлор-4-(3-хлорфеніл)-3-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)хіноліну,
 15 7-аміно-3-(3,4-дифторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хіноліну,
 4-(3-хлорфеніл)-3-(3-ціанобензолсульфоніл)хіноліну,
 3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3,4-дифторфеніл)хіноліну,
 3-(3-ціано-6-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 4-(4-хлорфеніл)-3-(3-ціано-5-фторбензолсульфоніл)-7-фторхіноліну,
 20 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хіноліну,
 7-хлор-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хіноліну,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хіноліну,
 25 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)-7-фторхіноліну,
 3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-7-фтор-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 7-хлор-3-(3-хлор-4-фторбензолсульфоніл)-4-(4-хлорфеніл)хіноліну,
 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(4-фторфеніл)хіноліну,
 30 7-аміно-3-(3-хлор-5-фторбензолсульфоніл)-4-(3-фторфеніл)хіноліну
 та/або їх солей і/або гідратів, і/або сольватів.
 5. Ліганди, переважно підтипів рецептора mGluR1 і mGluR5, формули (I):



(I)

- 35 де Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃ і R₄ мають значення за будь-яким з пп. 1-3, та/або їх солі і/або гідрати, і/або сольвати.
 6. Спосіб одержання сполуки формули (I):



(I)

- 40 де Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃ і R₄ мають значення за будь-яким з пп. 1-3, і/або її солей і/або лігандів, і/або сольватів, який здійснюють у такий спосіб:
 а2) сполуку формули (IX):



(IX)

де Ar_1 має значення, зазначені вище для сполуки формули (I),
піддають реакції з ефірами α -галогеноцтової кислоти формули (X):



5

де Hlg являє собою галоген і R_5 являє собою етильну або метильну групу,
з одержанням сполуки формули (XI):



10

де Ar_1 має значення, зазначені вище для сполуки формули (I), і R_5 має значення, зазначені
вище для сполук формули (X);
після цього проводять реакцію сполуки формули (XI) із триалкілортоформіатом формули (XII):



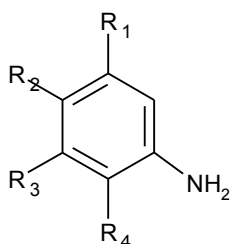
15

де R_6 являє собою етильну або метильну групу,
з одержанням сполуки формули (XIII):



20

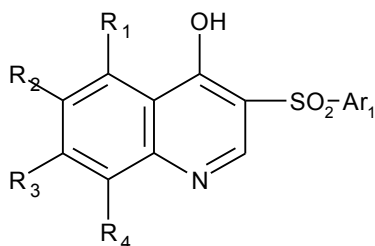
де Ar_1 має значення, зазначені вище для сполуки формули (I), R_5 має значення, зазначені вище
для сполуки формули (X), і R_6 має значення, зазначені вище для сполуки формули (XII);
після цього проводять реакцію сполуки формули (XIII) з похідним аніліну формули (XIV):



(XIV)

25

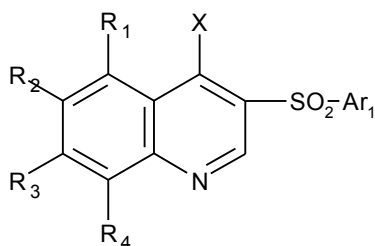
де R_1, R_2, R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполуки формули (I),
з одержанням сполуки формули (VI):



(VI)

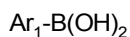
де Ar_1, R_1, R_2, R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполуки формули (I),
після цього сполуку формули (VI) перетворюють у сполуку формули (VII):

30



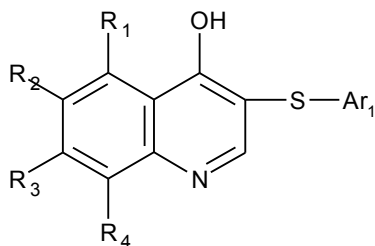
(VII)

- де Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I), X вибраний із хлору, бром, бензолсульфонілокси-, 4-фторбензолсульфонілокси-, 4-метилбензолсульфонілокси-, метансульфонілокси- або трифторметансульфонілоксигрупи,
 5 після цього отриману сполуку формули (VII) піддають реакції з похідним боронової кислоти формули (VIII):



(VIII)

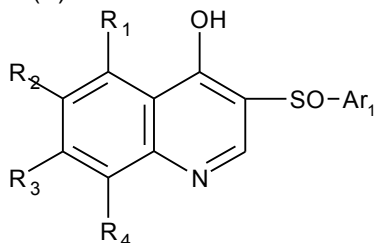
- де Ar_1 , має значення, зазначені вище для сполуки формули (I),
 10 у присутності основи і каталізатора в розчиннику і необов'язково після цього отримують солі і/або гідрати, і/або сольвати сполук формули (I).
 7. Проміжна сполука формули (IV):



(IV)

- 15 де
 Ar_1 , R_1 , R_2 , і R_3 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I), R_4 вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу,
 і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

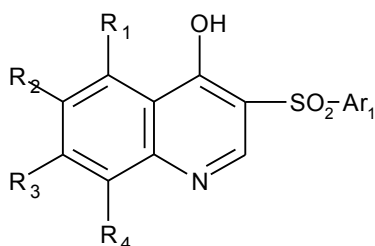
- 20 8. Проміжна сполука формули (V):



(V)

де
 Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I),
 і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

9. Проміжна сполука формули (VI):



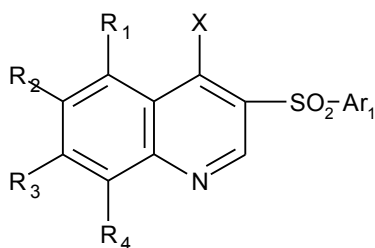
(VI)

де

Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I),
і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

10. Проміжна сполука формули (VII):

5



(VII)

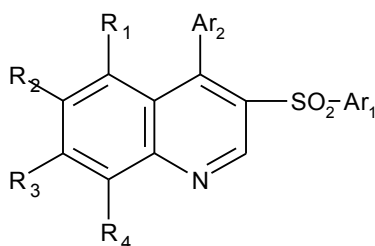
(VII)

де

Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 і R_4 мають значення, зазначені вище для сполук формули (I), X вибраний із хлору, бром, бензолсульфонілокси-, 4-фторбензолсульфонілокси-, 4-метилбензолсульфонілокси-, метансульфонілокси- або трифторметансульфонілоксигрупи, і/або її солі і/або гідрати, і/або сольвати.

10

11. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I):



(I)

15

де

Ar_1 являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

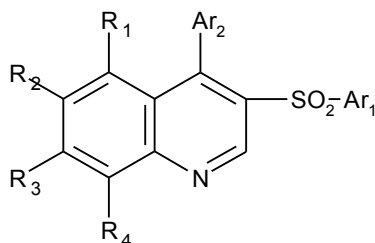
Ar_2 являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів у сполученні з одним або декількома фізіологічно прийнятними розріджувачами, ексципієнтами і/або інертними носіями.

20

12. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I):

25



(I)

де

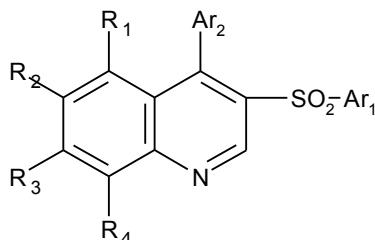
Ar_1 являє собою фенільну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

30

Ar_2 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів у сполученні з одним або декількома фізіологічно прийнятними розріджувачами, експіцієнтами і/або інертними носіями.

13. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I):



(I)

де

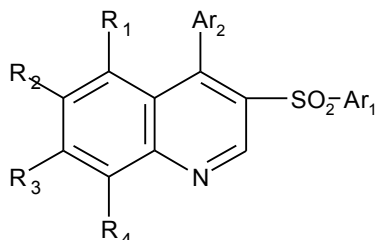
Ar_1 являє собою фенільну, піридиньну, тієнільну або оксазолільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar_2 являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або піридил, тієніл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів у сполученні з одним або декількома фізіологічно прийнятними розріджувачами, експіцієнтами і/або інертними носіями.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 10-12 для застосування при профілактиці і/або лікуванні порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5.

15. Застосування сполуки формули (I):



(I)

де

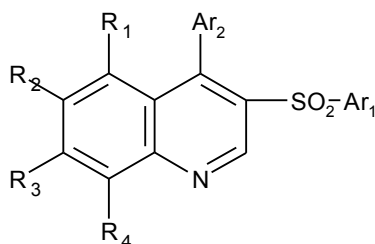
Ar_1 являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

Ar_2 являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу,

і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів при виготовленні лікарського засобу для лікування і/або профілактики порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5.

16. Застосування сполуки формули (I):



(I)

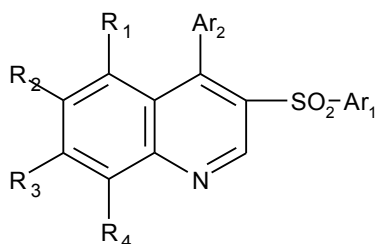
де

Ar₁ являє собою фенільну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar₂ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів при виготовленні лікарського засобу для лікування і/або профілактики порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5.

17. Застосування сполуки формули (I):



(I)

де

Ar₁ являє собою фенільну, піридилну, тієнілну або оксазолільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar₂ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або піридил, тієніл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів при виготовленні лікарського засобу для лікування і/або профілактики порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є психіатричні порушення.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є неврологічні порушення.

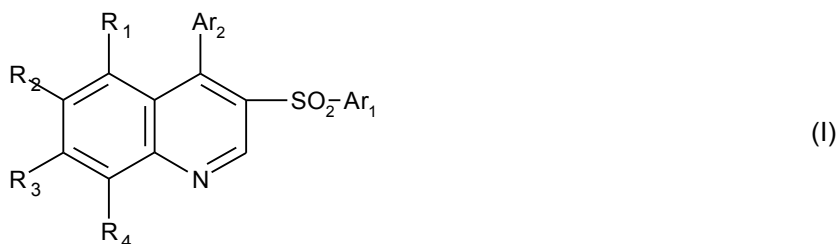
20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є хронічний і гострий біль.

21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є нервово-м'язові дисфункції нижнього сечового шляху.

22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є захворювання шлунково-кишковий рефлюкс і синдром подразненої товстої кишки.

23. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 15-17, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є зловживання різноманітними речовинами (наркотична залежність та токсикоманія) і синдром відміни.

24. Спосіб профілактики і/або лікування порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5, в якому здійснюють введення ссавцю, який потребує такої профілактики і/або лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I):



5

де

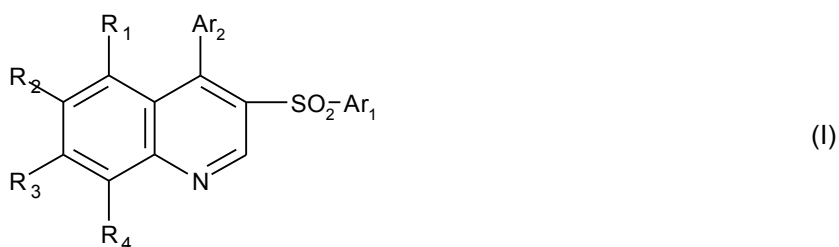
Ar₁ являє собою необов'язково заміщену фенільну або гетероарильну групу;

Ar₂ являє собою заміщену фенільну або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

10 R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, галогену, ціано, алкілу, алкокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінометилу, алкіламінометилу, діалкіламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів.

25. Спосіб профілактики і/або лікування порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5, в якому здійснюють введення ссавцю, який потребує такої профілактики і/або лікування, терапевтично ефективного кількості сполуки формули (I):

15



де

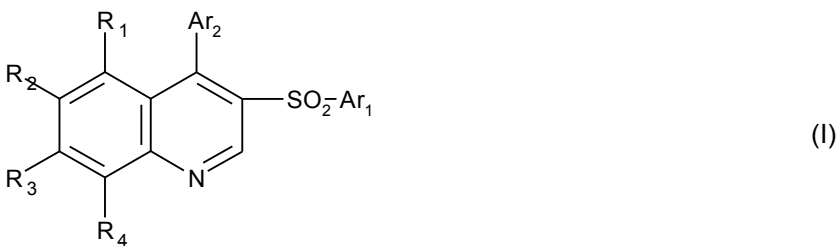
20 Ar₁ являє собою фенільну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar₂ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або

гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

25 R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів.

30 26. Спосіб профілактики і/або лікування порушень, опосередковуваних рецептором mGluR1 і mGluR5, в якому здійснюють введення ссавцю, який потребує такої профілактики і/або лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I):



де

Ar₁ являє собою фенільну, піридилну, тієнілну або оксазолільну групу, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

Ar₂ являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фтору, хлору, ціано, метилу, метокси; або

піридил, тієніл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси;

R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно являють собою замісник, вибраний з водню, фтору, хлору, ціано, метилу, метокси, гідрокси, трифторметилу, аміно, метиламіно, диметиламіно, амінометилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, і/або її фізіологічно прийнятних солей і/або гідратів, і/або сольватів.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеним ссавцем є людина.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є психіатричні порушення.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є неврологічні порушення.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є хронічні і гострі хворобливі порушення.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є нервово-м'язові дисфункції нижнього сечового шляху.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є захворювання шлунково-кишковий рефлюкс і синдром подразненої товстої кишки.

33. Спосіб за будь-яким з пп. 24-26, де зазначеними порушеннями, опосередковуваними рецептором mGluR1 і mGluR5, є зловживання різноманітними речовинами (наркотична залежність та токсикоманія) і синдром відміни.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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