



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 119446

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 03579	(72) Винахідник(и):	Сід-Нуньєс Хосе Марія (ES), Трабанко-Суарес Андрес Авеліно (ES), Лаврейсен Хільде (BE), Сестерс Марк Андре (BE)
(22) Дата подання заявки:	03.09.2014	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13183427.7, 14153887.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/130424 A1 (ORTHO MCNEIL JANSSEN PHARM [US], et al.), 18.11.2010 WO 2012/062750 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICALS INC [US], et al.), 18.05.2012 WO 2012/062759 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICALS INC [US], et al.), 18.05.2012 WO 2006/135667 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US], et al.), 21.12.2006 WO 2011/014462 A1 (GILEAD PALO ALTO INC [US], et al.), 03.02.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.09.2013, 04.02.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2016, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2019, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2014/068676, 03.09.2014		

(54) 1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИДИНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПОЗИТИВНИХ АЛОСТЕРИЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ MGLUR2

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридинових сполук формули (I) як позитивних алостеричних модуляторів (ПМ) метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 2 ("mGluR2"). Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, способів одержання таких сполук та композицій та застосування таких сполук та композицій для попередження або лікування розладів, до яких залучений підтип mGluR2.

UA 119446 C2

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до нових 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридинових сполук в якості позитивних алостеричних модуляторів (PAM) метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 2 ("mGluR2"). Даний винахід також направлений на фармацевтичні композиції, що містять такі

Передумови винаходу

Глутамат є основною нейромедіаторною амінокислотою в центральній нервовій системі ссавців. Глутамат відіграє головну роль в численних фізіологічних функціях, таких як вивчення та пам'ять, а також сенсорна чутливість, розвиток синаптичної пластичності, моторний контроль, дихання та регуляція функції серцево-судинної системи. Крім того, глутамат відіграє центральну роль в декількох різних неврологічних та психічних захворюваннях, при яких може відбуватися порушення глутаматергічної нейротрансмісії.

Глутамат опосередковує синаптичну нейротрансмісію шляхом активації іонних каналів типу фанотропних глутаматних рецепторів (iGluR), а також NMDA-, AMPA- та кайнатних рецепторів, що відповідають за швидку передачу збудження.

На додаток, глутамат активує метаботропні глутаматні рецептори (mGluR), які відіграють більш модулюючу роль, яка сприяє тонкому налаштуванню синаптичної ефективності.

Глутамат активує mGluR шляхом зв'язування з крупним позаклітинним амінокінцевим доменом рецептора, що називається в даному документі ортостеричною ділянкою зв'язування. Це зв'язування викликає конформаційну зміну рецептора, що призводить до активації G-білка та внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.

Рецептори підтипу mGluR2 сполучені з аденілатциклазою за принципом зворотного зв'язку шляхом активації G α i-білка, та їх активація призводить до інгібування вивільнення глутамату в синапсі. В центральній нервовій системі (CNS) рецептори mGlu2 широко розповсюджені головним чином у всій корі головного мозку, в ділянках таламуса, додатковій нюховій цибуліні, гіпокампі, мигдалеподібному тілі, дорсолатеральному відділі стріатуму та суміжному ядрі.

В клінічних випробуваннях було показано, що mGluR2 є ефективним в лікуванні тривожних розладів (що стосується досліджень ортостеричних агоністів mGlu2/3, див. Michelson et al. *Neuropharmacology* 2005, 49(S1), 84-257; Dunayevich et al. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33(7), 1603-10), LY354740 раніше оцінювався в неклінічних та клінічних модельних системах, що передбачають його корисність в лікуванні тривожних розладів крім генералізованої тривожної депресії (GAD), наприклад, панічного розладу (див. Dunayevich et al. 2008). Неклінічні дослідження дозволяють запропонувати роль рецепторів як mGlu2, так і mGlu3 в анкіолізисі (Linden et al. *Neuropharmacology* 2005, 49, 120-134), хоча було запропоновано, що позитивну алостеричне модулювання mGluR2 може бути достатнім для анкіолітичного ефекту (Johnson et al. *Psychopharmacology* (Berl) 2005, 179(1), 271-283).

На додаток, було показано, що активація mGluR2 є потенційно ефективною для лікування

(а) шизофренії (Patil et al. *Nat Med* 2007, 13(9), 1102-7); пізніші дослідження, однак, не підтверджують лікування гострих приступів шизофренії за допомогою агоніста або алостеричного модулятора mGluR2 (Adams et al. *BMC Psychiatry* 2013, 13(1), 143; Kinon et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2013, 31(3), 349-55; Litman et al. (2013), конференція NCDEU (реферат)), але не виключає застосування по відношенню до інших конкретних симптомокомплексів (наприклад, негативних симптомів (Kent et al. "Safety, tolerability and potential therapeutic efficacy of a novel glutamate modulator as adjunctive treatment in patients with schizophrenia", реферат № 3160 та стендовий доклад NR10-47, 166-а щорічна конференція Американської асоціації психіатрів 2013 р. (APA 2013), 18-22 травня 2013 р., Сан-Франциско, Каліфорнія, США)) або по відношенню до інших фаз захворювання (наприклад, залишкових симптомів);

(б) епілепсії - на основі неклінічних досліджень безпосередніх ефектів комбінованих агоністів рецепторів mGlu2/3 (Moldrich et al. *Eur J Pharmacol.* 2003, 476, 3-16; Barton et al. *Epilepsy Research* 2003, 56, 17-26); тривале введення агоніста mGlu2/3 парадоксальним чином викликало судомну активність в довготривалих токсикологічних дослідженнях (Dunayevich et al. (2008), цей парадоксальний ефект може бути пов'язаний з викликаними агоністами змінами чутливості рецепторних систем (тахіфілаксії); позитивні алостеричні модулятори, навпаки, модулюють існуючу нейротрансмісію, але не є її безпосередніми стимуляторами, знижуючи, таким чином, ризик розвитку тахіфілаксії;

(с) наркоманії/лікарської залежності (Barrett, *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 2007-2008; Foster, *Curr Drug Abuse Rev* 2009, 2, 83-98);

(d) хвороби Паркінсона (див., наприклад, Johnson et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009,

8, 475-491; Konieczny et al. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1998, 358 (4), 500-502);

(e) болю (Chiechio and Nicoletti, Curr Opin Pharmacol 2012, 12, 28-34; Jones et al. Neuropharmacology 2005, 49, 206-218; Neugebauer, [Review] Pain 2002, 98 (1-2),

1-8; Simmons et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2002, 73, 419-427);

5 (f) розладів сну (Ahnaou et al. European Journal of Pharmacology 2009, 603, 62-72);

(f) хвороби Хантінгтона (на основі потенційного хвороба-модифікуючого ефекту (Schiefer et al. Brain Res 2004, 1019, 246 – 254), що підлягає додатковому підтвердженню); та

(g) депресії (хоча за первинним критерієм ефективності не був виявлений сигнал ефективності, при додатковому введенні JNJ-40411813/ADX71149 в діапазоні доз, що тестується в багатоцентровому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні у дорослих зі значним депресивним розладом з симптомами тривожності, були показані сигнали ефективності за деякими вторинними критеріями ефективності як для депресії, так і для тривожності (Kent et al. "Efficacy and Safety of a Novel mGlu2 Receptor Positive Allosteric Modulator as an Adjunctive Treatment to an SSRI/SNRI in the Treatment of Anxious Depression", реферат до

15 стендового та усного доповіді, щорічна конференція Американського товариства клінічної психофармакології (ASCP) 2014 р., 16-19 липня 2014 р., Westin Diplomat, Голлівуд, Флорида)).
Новою можливістю для розробки селективних сполук, що діють на mGluR, є ідентифікація сполук, що діють шляхом алостеричних механізмів, модулюючи рецептори шляхом зв'язування з ділянкою, відмінною від висококонсервативної ортостеричної ділянки зв'язування.

20 Недавно з'явилися позитивні алостеричні модулятори mGluR в якості нових фармакологічних об'єктів, що пропонують цю привабливу альтернативу.

Було продемонстровано, що такі сполуки самі по собі не активують рецептори. Скоріше, вони дозволяють за допомогою рецепторів викликати посилену відповідь на концентрацію глутамату, яка сама по собі викликає мінімальну відповідь. Мутаційний аналіз однозначно продемонстрував, що зв'язування позитивних алостеричних модуляторів mGluR2 відбувається не по ортостеричній ділянці, а, замість цього, по алостеричній ділянці, розташованій в

семіспіральній трансмембранній ділянці рецептора.
Дані, одержані на тваринах, дозволяють передбачити, що позитивні алостеричні модулятори mGluR2 мають ефекти в моделях тривожності та психозу, подібні до можливих у випадку ортостеричних агоністів. Було показано, що алостеричні модулятори mGluR2 є активними в моделях тривожності з реакцією переляку, посиленою станом страху (Johnson et al. J Med Chem 2003, 46, 3189-3192; Johnson et al. Psychopharmacology 2005, 179, 271-283), та з гіпертермією, викликану стресом (Johnson et al. 2005). Крім того, було показано, що такі сполуки є активними в усуненні гіперлокомоції, викликаній кетаміном (Govek et al. Bioorg Med Chem Lett 2005, 15(18), 4058-4072) або амфетаміном (Galici et al. J Pharm Exp Ther 2005, 315(3), 1181-1187), та в усуненні викликаного амфетаміном порушення преімпульсного інгібування ефекту акустичної реакції переляку (Galici et al. 2005) в моделях шизофренії.

PAM mGlu2 JNJ-40411813/ADX71149 (який у щурів також проявляє активність антагонізму 5-HT_{2A}, обумовлену утворенням метаболіта, специфічного для щурів) піддавався клінічним дослідженням відносно лікування шизофренії та тривожної депресії (див., наприклад, www.Clinicaltrials.gov). Дані неклінічних досліджень в моделі паніки, викликаній лактатом, у гризунів дозволяють припустити, що він може мати потенціал в лікуванні додаткових тривожних розладів, таких як панічний розлад та фобії, такі як агорафобія (Shekhar et al. Neuropsychopharmacology 2013, 38, S435-S593 (W220)). Також спостерігали, що JNJ-40411813 знижує потяг та послаблює викликані відмовою від куріння дефіцити уваги та епізодичної пам'яті порівняно з плацебо (Salih et al. Journal of Psychopharmacology, подано до публікації), а також демонструє сигнал ефективності відносно викликаних S-кетаміном негативних симптомів у здорових добровольців та пацієнтів з переважними негативними симптомами шизофренії (De Boer та співавт. Товариство біологічної психіатрії, 68-й щорічний з'їзд учених Товариства біологічної психіатрії, 16-18 травня 2013 р., Hilton Union Square, Сан-Франциско, Каліфорнія, реферат 2013-P-1060-SOBP).

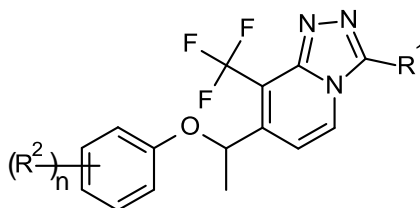
Позитивні алостеричні модулятори забезпечують посилення відповіді на глутамат, але було показано, що вони також підсилюють відповідь на ортостеричні агоністи mGluR2, такі як LY379268 або DCG-IV. Ці дані підтверджують ще один новий терапевтичний підхід до лікування вищезазначених неврологічних та психічних захворювань, до яких залучені mGluR2, в якому може застосовуватися комбінація позитивного алостеричного модулятора mGluR2 разом з ортостеричним агоністом mGluR2.

Різні сполуки були описані як позитивні алостеричні модулятори mGluR2. В WO2010/130424, WO2010/130423, WO2010/130422, а також WO2012/062750, WO2012/062751 та WO2012/062759, опублікованих 18 листопада 2010 р. та 18 травня 2012 р., відповідно, розкриті похідні 1,2,4-

триазоло[4,3-а]піридину в якості позитивних алостеричних модуляторів mGluR2.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до активних сполук, що являють собою РАР mGluR2, з переважним балансом властивостей. Таким чином, даний винахід відноситься до похідних 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридину формули (I):



та їх стереохімічно ізомерних форм, де

R¹ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, (C₃₋₈циклоалкіл)C₁₋₃алкілу та

(C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкілу;

кожний R² незалежно вибраний з F, Cl, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілокси, моно- або полігалоген-C₁₋₃алкілу та моно- або полігалоген-C₁₋₃алкілокси;

n є цілим числом, вибраним з 1, 2 та 3;

а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Додатково, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) для застосування як лікарського препарату та до сполуки формули (I) для застосування як лікарського препарату для лікування або попередження неврологічних та психічних розладів, до яких залучені mGluR2.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження неврологічних та психічних розладів, до яких залучені mGluR2.

Додатково, даний винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) в комбінації з додатковим фармацевтичним засобом для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження неврологічних та психічних розладів, до яких залучені mGluR2.

Крім того, даний винахід відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, що відрізняється тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно перемішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

Даний винахід також відноситься до продукту, що містить сполуку формули (I) та додатковий фармацевтичний засіб, в якості комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування в лікуванні або попередженні неврологічних або психічних розладів та захворювань.

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполук формули (I), визначених вище в даному документі, та до їх стереоізомерних форм, де

R¹ вибраний з групи, що складається з CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (циклопропіл)метилу, (циклобутил)метилу, етилоксиметилу та метилоксиметилу; а решта змінних визначена в даному документі; а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), визначених в даному документі вище, та до їх стереоізомерних форм, де

R¹ вибраний з групи, що складається з CH₃CH₂, (циклопропіл)метилу, (циклобутил)метилу та метилоксиметилу; а решта змінних визначена в даному документі; а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

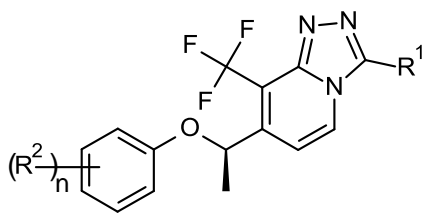
У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), визначених в даному документі вище, та до їх стереоізомерних форм, де

R¹ вибраний з групи, що складається з CH₃CH₂, (циклопропіл)метилу, (циклобутил)метилу та етилоксиметилу; а решта змінних визначена в даному документі; а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), визначеної в даному документі вище, та до її стереоізомерних форм, де

кожний R² незалежно вибраний з F, Cl, CH₃, CH₃O та CF₃; а також до її фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

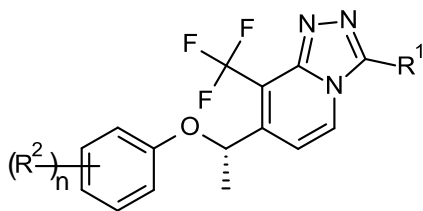
У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I), визначених в даному документі, що мають формулу (Ia):



(Ia),

де змінні визначені в формулі (I) в даному документі, а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I),
5 визначених в даному документі, що мають формулу (Ib):



(Ib),

де змінні визначені в формулі (I) в даному документі, а також до їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

Конкретні сполуки можуть бути вибрані з групи

10

3-(циклопропілметил)-7-[1-(4-фторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1*R)-1-(4-фторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1*S)-1-(4-фторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1R)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(3,5-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(3,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(2,3-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(2,5-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(2,6-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(4-фтор-2-метоксифенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклобутилметил)-7-[1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
7-[(1S)-1-(2-хлор-4-метилфенокси)етил]-3-(циклопропілметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(4-фтор-2-метилфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-(циклопропілметил)-8-(трифторметил)-7-[(1S)-1-(2,4,6-трифторфенокси)етил][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
7-[1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-(етоксиметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
3-етил-8-(трифторметил)-7-[1-(2,4,6-трифторфенокси)етил][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;

7-[1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-етил-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-(циклобутилметил)-7-[(1*R)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-(циклобутилметил)-7-[(1*S)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-(етоксиметил)-8-(трифторметил)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-трифторфенокси)етил][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-(етоксиметил)-8-(трифторметил)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-трифторфенокси)етил][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[(1*S)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-(етоксиметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[(1*R)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-(етоксиметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[(1*R)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-етил-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[(1*S)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-етил-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[1-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-пропіл-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-етил-8-(трифторметил)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-трифторфенокси)етил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 3-етил-8-(трифторметил)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-трифторфенокси)етил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину;
 7-[(1*R)-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-пропіл-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину та
 7-[(1*S)-(2,4-дифторфенокси)етил]-3-пропіл-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину.

В обсяг даного переліку включені їх стереоізомерні форми, фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У додатковому варіанті здійснення сполука може бути вибрана з гідрохлоридної солі 3-(циклопропілметил)-7-[(1S)-1-(2,4-дифторфенокси)етил]-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину.

5

Назви сполук згідно з даним винаходом були складені згідно з правилами номенклатури, прийнятими Хімічною реферативною службою (C.A.S.), з використанням програмного забезпечення Advanced Chemical Development, Inc. (версія продукту ACD/Name 10.01.0.14105, жовтень 2006 р.). У випадку таутомерних форм складала назву представленої таутомерної форми структури. Тим не менш, слід розуміти, що інша не представлена таутомерна форма також включена в обсяг даного винаходу.

Визначення

Позначення "C₁₋₃алкіл" або "C₁₋₆алкіл", що використовується в даному документі окремо або в якості частини іншої групи, визначає насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить, якщо не зазначено інше, від 1 до 3 або від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил,

1-пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метил-пропіл, 2-метил-1-пропіл, 1,1-диметилетил, 3-метил-1-бутіл, 1-пентил, 1-гексил тощо.

Позначення "C₃₋₈циклоалкіл", що використовується в даному документі окремо або в якості частини іншої групи, визначає насичений циклічний вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

Позначення "галоген" або "галогеновий радикал", що використовується в даному документі окремо або в якості частини іншої групи, відноситься до фтору, хлору, бромово або йоду, при цьому фтор або хлор є переважним.

Позначення "моно- та полігалоген-C₁₋₃алкіл", що використовується в даному документі окремо або в якості частини іншої групи, відноситься до C₁₋₃алкілу, визначеному раніше, заміщеному 1, 2, 3 або, якщо можливо, великою кількістю атомів галогену, визначених раніше.

Припускається, що термін "заміщений" у всіх випадках використання в даному винаході означає, якщо інше не зазначено або чітко не впливає з контексту, що один або декілька

атомів водню, переважно від 1 до 3 атомів водню, більш переважно від 1 до 2 атомів водню, більш переважно 1 атом водню, на атомі або радикалі, позначеному з використанням виразу "заміщений", заміщені вибраним із зазначеної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність, та що в результаті заміщення одержують хімічно стабільну сполуку, тобто сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення з реакційної суміші до придатного ступеню чистоти та складання в терапевтичний засіб.

Використовуваний в даному документі термін "суб'єкт" відноситься до тварини, переважно до ссавця, найбільш переважно до людини, який є або був об'єктом лікування, спостереження або дослідження.

Використовуваний в даному документі термін "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічний або медичний ефект в системі тканин у тварини або людини, якого прагне досягти дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, та який включає полегшення симптомів захворювання або розладу, що підлягає лікуванню.

Використовуваний в даному документі термін "композиція" призначений для охоплення продукту, що містить конкретні інгредієнти в конкретних кількостях, а також будь-якого продукту, який одержують, прямо або опосередковано, в результаті комбінувань конкретних інгредієнтів в конкретних кількостях.

Слід розуміти, що деякі зі сполук формули (I), та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання, та їх сольватів можуть містити один або декілька центрів хіральності та існують у вигляді стереоізомерних форм.

Мається на увазі, що термін "сполуки за даним винаходом", застосовуваний у даному документі, включає сполуки формули (I), а також їх солі та сольвати.

Як використовується в даному документі, будь-яка хімічна формула зі зв'язками, показаними тільки у вигляді суцільних ліній, а не у вигляді суцільних клиновидних або пунктирних клиновидних зв'язків, або іншим чином показана як така, що має конкретну конфігурацію (наприклад, R, S) навколо одного або декількох атомів, охоплює кожен можливий стереоізомер або суміш двох або більше стереоізомерів.

Вище та нижче в даному документі мається на увазі, що термін "сполука формули (I)" включає її стереоізомери та її таутомерні форми.

Терміни "стереоізомери", "стереоізомерні форми" або "стереохімічно ізомерні форми" вище або нижче в даному документі застосовуються як взаємозамінні.

Даний винахід включає всі стереоізомери сполук за даним винаходом у вигляді чистого стереоізомера, або у вигляді суміші двох або більше стереоізомерів.

Енантіомери являють собою стереоізомери, які являють собою дзеркальні відображення, що не збігаються при накладанні одне на одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою рацемат або рацемічну суміш. Діастереомери (або діастереоізомери) являють собою стереоізомери, які не є енантіомерами, тобто вони не співвідносяться як дзеркальні відображення. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, то замісники можуть перебувати в E - або Z-конфігурації. Замісники в бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть перебувати або в цис-або в транс-конфігурації; наприклад, якщо сполука містить дизаміщену циклоалкільну групу, то замісники можуть бути в цис - або транс-конфігурації.

Таким чином, даний винахід включає енантіомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші у всіх випадках, коли це можливо з хімічної точки зору.

Значення всіх цих виразів, тобто енантіомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші, відомі фахівцю в даній галузі.

Абсолютну конфігурацію визначають згідно з системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурація при асиметричному атомі визначається як R або S. Розділені стереоізомери, абсолютна конфігурація яких не відома, можуть позначатися як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла. Наприклад, виділені енантіомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатися як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла.

Якщо визначений конкретний стереоізомер, це означає, що зазначений стереоізомер практично не містить інші ізомери, тобто зв'язаний з менше 50 %, переважно з менше 20 %, більш переважно з менше 10 %, ще більш переважно з менше 5 %, зокрема, з менше 2 % та найбільш переважно з менше 1 % таких. Таким чином, якщо сполуку формули (I) позначають, наприклад, як (R), це означає, що сполука практично не містить ізомер (S); якщо сполуку формули (I) позначають, наприклад, як E, це означає, що сполука практично не містить Z-ізомер; якщо сполуку формули (I) позначають, наприклад, як цис-, це означає, що сполука

практично не містить транс-ізомер.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в своїй таутомерній формі. Припускається, що такі форми через те, що вони можуть існувати, хоча явно і не показані вищенаведеною формулою, включені в обсяг даного винаходу.

З цього випливає, що одна сполука може існувати як в стереоізомерних, так та в таутомерних формах. З цього випливає, що одна сполука може існувати як в стереоізомерних, так та в таутомерних формах.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, протиіон яких є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знаходити застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними або ні, включені в обсяг даного винаходу.

Припускається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти та основи, згадані вище або нижче в даному документі, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти або основи, які можуть утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти з метою зручності можна одержувати шляхом обробки основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна кислоти тощо; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, молочна, піровиноградна, щавелева (тобто етандіова), малінова, бурштинова (тобто бутандіова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова кислоти тощо. Та навпаки, зазначені форми солей можна перетворити шляхом обробки відповідною основою в форму вільної основи. Сполуки формули (I), що містять кислотний протон, також можна перетворити в форми їх нетоксичних солей приєднання металу або аміну шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні форми основних солей включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі органічних основ, наприклад, первинних, вторинних та третинних аліфатичних та ароматичних амінів, таких як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін; солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабаміну, а також солі амінокислот, таких як, наприклад, аргінін, лізин тощо. Та навпаки, форму солі можна перетворити шляхом обробки кислотою в форму вільної кислоти.

Термін "сольват" включає форми приєднання розчинника, а також їх солі, які можуть утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких форм приєднання розчинника є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

В межах даної заявки елемент, зокрема, при згадці відносно сполуки формули (I), включає всі ізотопи та суміші ізотопів цього елемента, або ті, що зустрічаються в природі, або одержані синтетичним шляхом, або з природним ізотопним складом, або в ізотопно-збагаченій формі. Мічені радіоактивним ізоотопом сполуки формули (I) можуть містити радіоактивний ізоотоп, вибраний з групи ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br . Радіоактивний ізоотоп переважно вибраний з групи ^3H , ^{11}C та ^{18}F .

Одержання

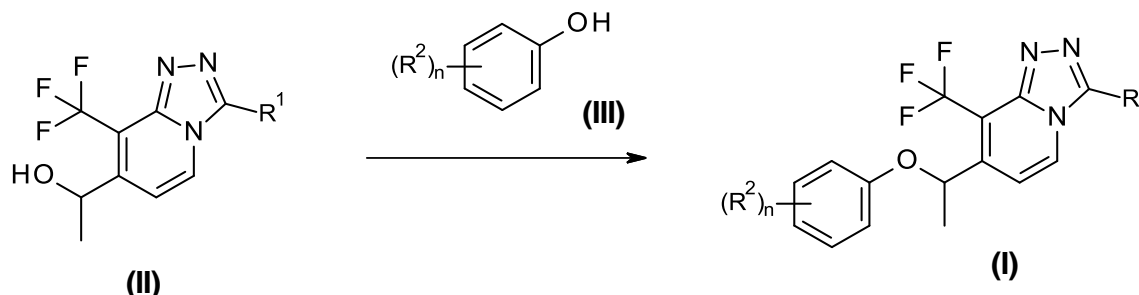
Сполуки згідно з даним винаходом в більшості випадків можна одержувати за допомогою послідовності етапів, кожен з яких відомий кваліфікованому фахівцю. Зокрема, сполуки можна одержувати згідно з наступними способами синтезу.

Сполуки формули (I) можна синтезувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можна розділити один від одного згідно з відомими в даній галузі техніки процедурами розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можна перетворювати у відповідні форми діастереомерних солей за допомогою реакції з відповідною хіральною кислотою. Зазначені форми діастереомерних солей потім розділяють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, а енантіомери виділяють звідти за допомогою лугу. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію або надкритичну флюїдну хроматографію (SFC) із застосуванням хіральної нерухомої фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми також можна одержати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно.

А. Одержання кінцевих сполук

Кінцеві сполуки формули (I) можна одержати за допомогою реакції проміжної сполуки формули (II) зі сполукою формули (III) згідно зі схемою реакції (1), цю реакцію виконують в умовах класичної реакції Міцунобу. Реакцію переважно проводять з фосфіном та складним ефіром або амідом азодикарбонової кислоти в тетрагідрофурани, 1,4-діоксані, діетиловому ефірі, толуолі, бензолі, дихлорметані або їх сумішах при від -30 до 150°C при термічному нагріванні або під дією мікрохвильового випромінювання. Часто застосовуваними фосфінами є трифенілфосфін та трибутилфосфін, які зазвичай комбінують з диметилазодикарбоксилатом, діетилазодикарбоксилатом, діізопропілазодикарбоксилатом, ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатом, дибензилазодикарбоксилатом, ди-трет-бутилазодикарбоксилатом, біс-(диметиламідом) азодикарбонової кислоти, дипіперидидом азодикарбонової кислоти або диморфолідом азодикарбонової кислоти. На схемі реакції (1) всі змінні визначені як у формулі (I).

Схема реакції 1

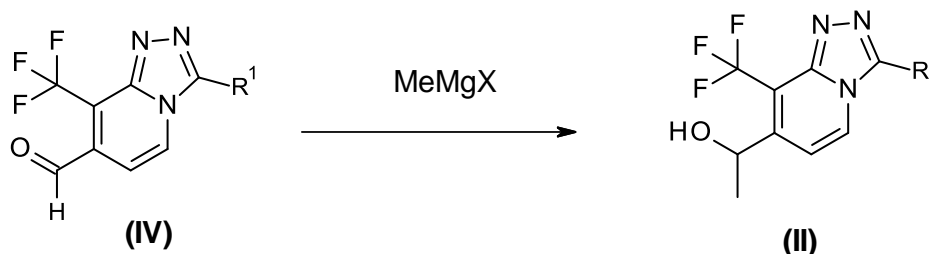


В. Одержання проміжних сполук

Експериментальна процедура 2

Проміжні сполуки формули (II) можна одержати шляхом піддавання проміжної сполуки формули (IV) умовам, відомим фахівцям в даній галузі. Це проілюстровано на схемі реакції (2), де всі змінні визначені, як згадано в даному документі вище. Способи здійснення цих перетворень добре відомі фахівцям в даній галузі. Обробка альдегіду формули (IV) металорганічною сполукою, такою як метиллітій або бромід метилмагнію, дає сполуку формули (II). Придатним розчинником для даної реакції є ефір, такий як тетрагідрофурани, та реакцію зазвичай здійснюють при температурі від -78°C до 40°C. На схемі реакції (2) всі змінні величини визначені як у формулі (I).

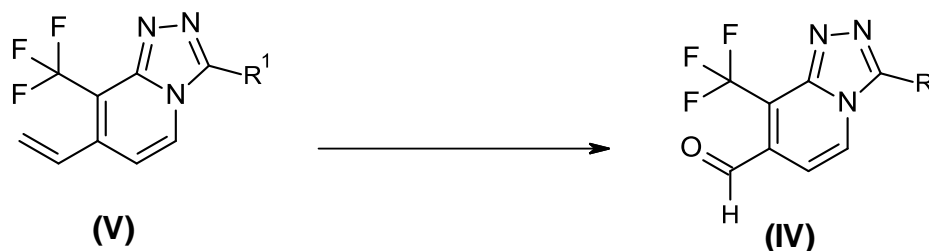
Схема реакції 2



Експериментальна процедура 3

Проміжні сполуки формули (IV) можна одержати за допомогою реакції проміжної сполуки формули (V) в умовах дигідроксильовання та окислювального розщеплення, які відомі фахівцям в даній галузі та можуть бути реалізовані, наприклад, за допомогою оксону, тетраоксиду осмію. Спосіб можна необов'язково здійснювати в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, вода, і, як правило, при температурах від приблизно -100°C до приблизно 100°C. Короткий опис таких способів знаходиться в "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R. C. Larock, pp.595-596. Це проілюстровано на схемі реакції (3), де всі змінні визначені, як згадано в даному документі вище.

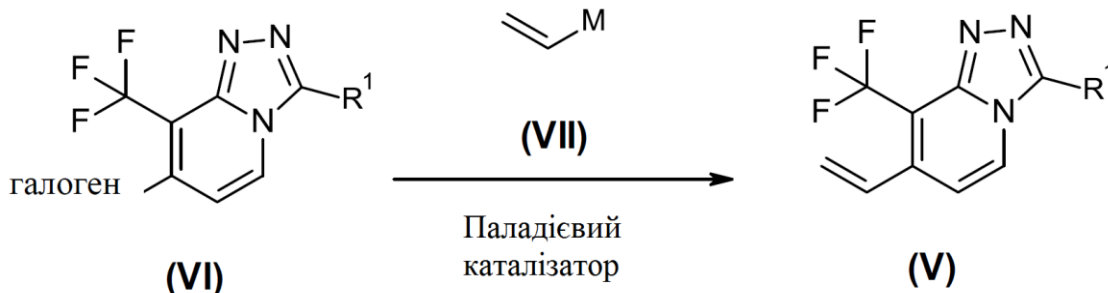
Схема реакції 3



Експериментальна процедура 4

Проміжні сполуки формули (V) можна одержати за допомогою реакцій сполучення, таких як реакції Стілла або Судзукі, проміжної сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VII) в умовах, відомих фахівцям у даній галузі. Спосіб можна необов'язково здійснювати в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, вода, і, як правило, при температурах від приблизно рівних к. т. до приблизно 200°C в присутності основи. Це проілюстровано на схемі реакції (4), де всі змінні визначені, як зазначено в даному документі вище, де М являє собою триалкілолово, боронову кислоту або боронатний ефір, та присутній паладієвий каталізатор, а галоген являє собою хлор, бром або йод.

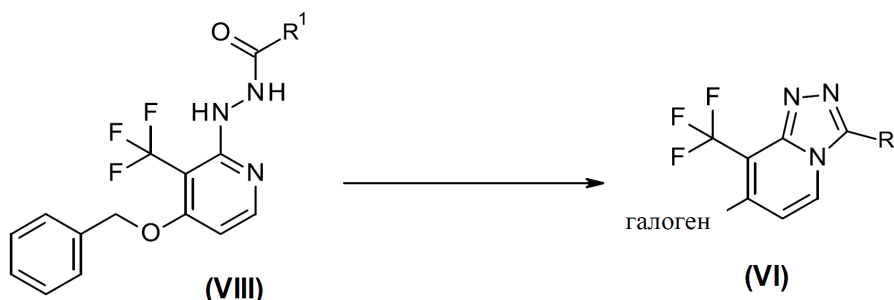
Схема реакції 4



Експериментальна процедура 5

Проміжні сполуки формули (VI) згідно з процедурами, відовими з рівня техніки, шляхом циклізації проміжної сполуки формули (VIII) у присутності галогенувального засобу, такого як, наприклад, оксихлорид фосфору (V) (POCl3), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, дихлоретан, при перемішуванні під дією мікрохвильового випромінювання протягом відповідного періоду часу, що дозволяє завершити реакцію, наприклад, 5 хв. при температурі 140-200°C. На схемі реакції (5) R1 визначено як у формулі (I), а галоген являє собою хлор, бром або йод.

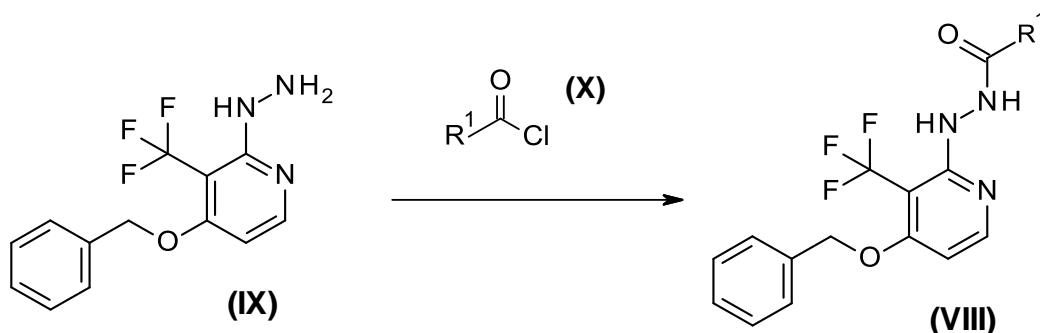
Схема реакції 5



Експериментальна процедура 6

Проміжні сполуки формули (VIII) можна одержувати згідно з процедурами, відовими з рівня техніки, за допомогою реакції гідазинової проміжної сполуки формули (IX) з галогенангідрідами формули (X). Реакцію можна здійснювати із застосуванням інертного розчинника, такого як, наприклад, DCM, в присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, наприклад, при к. т. протягом відповідного періоду часу, що дозволяє завершити реакцію, наприклад, 20 хв. На схемі реакції (6) R1 визначено як у формулі (I).

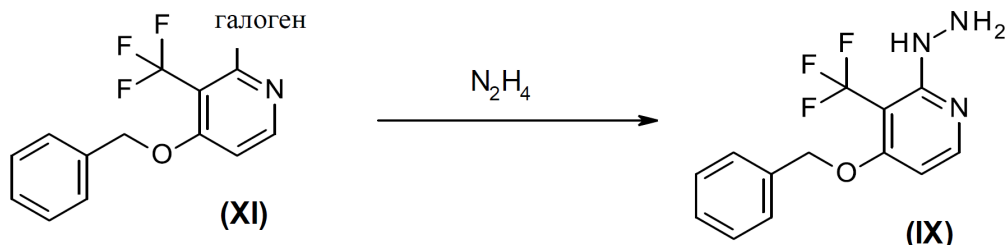
Схема реакції 6



Експериментальна процедура 7

Проміжні сполуки формули (IX) можна одержувати за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XI) з гідрaziном згідно зі схемою реакції (7), цю реакцію виконують у придатному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, THF або 1,4-діоксан, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160°C під дією мікрохвильового випромінювання протягом 30 хв. або шляхом класичного термічного нагрівання при 70°C протягом 16 год. На схемі реакції (7) галоген являє собою хлор, бром або йод.

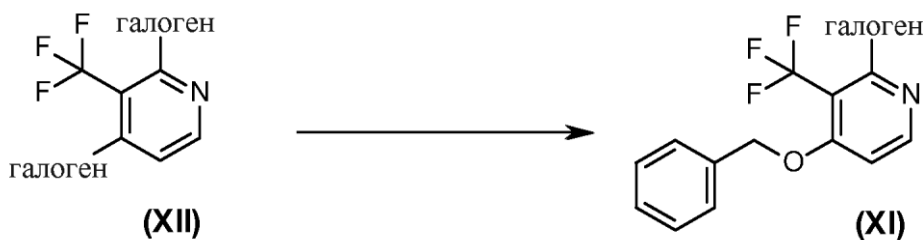
Схема реакції 7



Експериментальна процедура 8

Проміжні сполуки формули (XI) можна одержувати за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XII) з бензиловим спиртом згідно зі схемою реакції (8), цю реакцію виконують у придатному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, N, N-диметилформамід, в присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, при к. т. протягом відповідного періоду часу, що дозволяє завершити реакцію, такого як, наприклад, 1 год. На схемі реакції (8) галоген являє собою хлор, бром або йод.

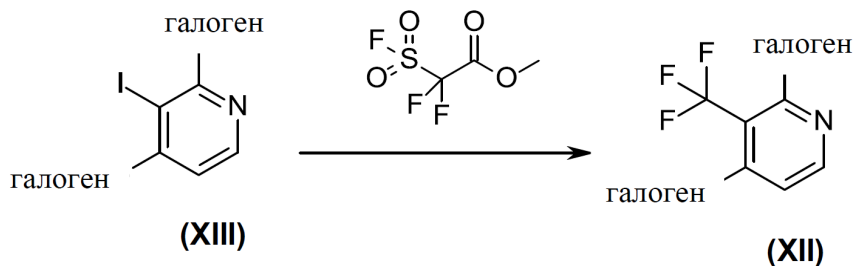
Схема реакції 8



Експериментальна процедура 9

Проміжні сполуки формули (XII) можна одержати за допомогою реакції проміжної сполуки формули (XIII) з придатним трифторметилуючим засобом, таким як, наприклад, складний метиловий ефір фторсульфоніл(дифтор)оцтової кислоти, згідно зі схемою реакції (9). Цю реакцію виконують у придатному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, N, N-диметилформамід, в присутності придатного засобу для поєднання, такого як, наприклад, йодид міді(I), в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші, наприклад, при 160°C під дією мікрохвильового випромінювання протягом 45 хв. На схемі реакції (9) галоген являє собою хлор, бром або йод.

Схема реакції 9



Вихідні матеріали формул (II), (VII), (X) або (XIII) являють собою сполуки, які є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до традиційних реакційних процедур, загальновідомих для фахівців в даній галузі.

Фармакологія

Сполуки, представлені в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами (РАМ) метаботропних глутаматних рецепторів, зокрема, вони є позитивними алостеричними модуляторами mGluR2. Сполуки за даним винаходом, мабуть, зв'язуються не з ділянкою розпізнавання глутамату, ділянкою для ортостеричного ліганду, а замість цього з алостеричною ділянкою в семіспіральній трансмембранній ділянці рецептора. У присутності глутамату або агоніста mGluR2 сполуки за даним винаходом підсилюють відповідь mGluR2. Передбачається, що сполуки, представлені в даному винаході, виявляють свій ефект на mGluR2 завдяки своїй здатності до підсилення відповіді таких рецепторів на глутамат або агоністи mGluR2.

Мається на увазі, що термін "лікування", що використовується в даному документі, означає всі способи, які можуть передбачати уповільнення, порушення, пригнічення або припинення прогресування захворювання або полегшення симптомів, але не обов'язково означає повне усунення всіх симптомів.

Отже, даний винахід відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для застосування як лікарського препарату.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для виготовлення лікарського препарату.

Даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для застосування в лікуванні або попередженні, зокрема, в лікуванні, стану в ссавця, в тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема, їх позитивних алостеричних модуляторів, або полегшується ним.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження, зокрема, лікування, стану в ссавця, в тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема, їх позитивних алостеричних модуляторів, або полегшується ним.

Даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для застосування в лікуванні, попередженні, зменшенні інтенсивності проявів, контролі або зниженні ризику розвитку різних неврологічних та психічних розладів, асоційованих з порушенням глутаматергічної передачі сигналу, в ссавця, в тому числі у людини, лікування або попередження яких залежить від нейромодуляторного ефекту позитивних алостеричних модуляторів mGluR2 або полегшується ним.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для виготовлення лікарського препарату для лікування, попередження, зменшення інтенсивності проявів, контролю або зниження ризику розвитку різних неврологічних та психічних розладів, асоційованих з порушенням глутаматергічної передачі сигналу, в ссавця, в тому числі у людини, лікування або попередження яких залежить від нейромодуляторного ефекту позитивних алостеричних модуляторів mGluR2 або полегшується ним.

Зокрема, неврологічні та психічні розлади, асоційовані з порушенням глутаматергічної передачі сигналу, включають одне або декілька з наступних станів або захворювань: гострі неврологічні та психічні розлади, такі як, наприклад, форми церебральної недостатності після операції аортокоронарного шунтування серця, інсульт, ішемія головного мозку, травма спинного мозку, травма голови, перинатальна гіпоксія, зупинка серця, пошкодження нейронів при гіпоглікемії, деменція (у тому числі деменція, спричинена СНІДом), хвороба Альцгеймера, хорея Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз, ураження органу зору, ретинопатія, когнітивні розлади, ідіопатична та лікарська хвороба Паркінсона, м'язові спазми та розлади, асоційовані з м'язовою спастичністю, що включають напади тремору, епілептичні напади, судоми, мігрень (у тому числі мігренозний головний біль), нетримання сечі, залежність від хімічних речовин/зловживання хімічними речовинами, синдром відміни хімічних речовин (передбачає

такі речовини, як, наприклад, опіати, нікотин, тютюнові вироби, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, заспокійливі засоби, снодійні засоби тощо), психоз, шизофренія, тривожність (у тому числі генералізований тривожний розлад, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад), розлади настрою (в тому числі депресія, значний депресивний розлад, терапевтично резистентна депресія, манія, біполярні розлади, такі як біполярна манія), посттравматичний стресовий розлад, невралгія трійчастого нерва, втрата слуху, шум у вухах, дегенерація жовтої плями ока, блювання, набряк головного мозку, біль (включаючи гострі та хронічні стани, сильний біль, непереборний біль, нейропатичний біль та посттравматичний біль), пізня дискінезія, розлади сну (включаючи нарколепсію), синдром дефіциту уваги та гіперактивності та кондуктивний розлад.

Зокрема, стан або захворювання є розладом центральної нервової системи, вибраним з групи тривожних розладів, психотичних розладів, розладів особистості, розладів, пов'язаних з вживанням хімічних речовин, розладів харчової поведінки, розладів настрою, мігрень, епілепсії або судомних розладів, розладів дитячого віку, когнітивних розладів, нейродегенерації, аутичних розладів, нейротоксичності та ішемії.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою тривожний розлад, вибраний з групи агорафобії, генералізованого тривожного розладу (GAD), змішаного тривожно-депресивного розладу, obsесивно-компульсивного розладу (OCD), панічного розладу, посттравматичного стресового розладу (PTSD), соціофобії та інших фобій. Додатковим тривожним розладом є панічна атака.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою психотичний розлад, вибраний з групи шизофренії, бредового розладу, шизоафективного розладу, шизофреноформного розладу та психотичного розладу, викликаного вживанням хімічних речовин; більш конкретно, негативні симптоми або залишкові симптоми шизофренії. При таких розладах в якості яскраво вираженого симптому проявляється психоз. Таким чином, даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів або до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для застосування в лікуванні, попередженні, зменшенні інтенсивності проявів, контролі або ослабленні психозу.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад особистості, вибраний з групи obsесивно-компульсивного розладу особистості, суміжного розладу особистості та шизоїдного, шизотипового розладу.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад, пов'язаний зі зловживанням хімічними речовинами або вживанням хімічних речовин, вибраний з групи зловживання алкоголем, алкоголізму, алкогольної залежності, синдрому відміни алкоголю, синдрому відміни алкоголю з делірієм, психотичного розладу, викликаного вживанням алкоголю, амфетамінової наркоманії, амфетамінової залежності, синдрому відміни амфетаміну, кокаїнової наркоманії, кокаїнової залежності, синдрому відміни кокаїну, нікотинової наркоманії, нікотинової залежності, синдрому відміни нікотину, опіоїдної залежності та синдрому відміни опіоїдів. Лікування або попередження зазначених в даному документі розладів, пов'язаних із зловживанням хімічними речовинами або вживанням хімічних речовин, може включати попередження їх рецидивів.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад харчової поведінки, вибраний з групи нервової анорексії та нервової булімії.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад настрою, вибраний з групи біполярних розладів (I та II типу), циклотимічного розладу, депресії, дистимічного розладу, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, біполярної депресії та розладу настрою, викликаного вживанням хімічних речовин.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою мігрень.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою епілепсію або судомний розлад, вибраний з групи епілепсії з генералізованими безсудомними нападами, епілепсії з генералізованими судомними нападами, епілептичного статусу малих припадків, епілептичного статусу великих припадків, парціальної епілепсії з порушенням свідомості або без нього, дитячих судом, постійної парціальної епілепсії та інших форм епілепсії. Додаткові розлади, охоплювані епілепсією або судомним розладом, включають будь-який розлад, при якому суб'єкт (переважно доросла людина, дитина або немовля) відчуває один або декілька епілептичних припадків і/або нападів тремору. Придатні приклади включають, без обмежень, епілепсію (у тому числі, без обмеження, локалізаційно-обумовлені форми епілепсії, генералізовані форми епілепсії, форми епілепсії як з генералізованими, так та з локальними припадками тощо), парціальні припадки з генералізацією або без неї, міоклонічні припадки, первинні генералізовані

тоніко-клонічні випадки, особливо у пацієнтів з ідіопатичною генералізованою епілепсією, випадки, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто, випадки в якості ускладнення захворювання або стану (як, наприклад, випадки, асоційовані з енцефалопатією, фенілкетонурією, ювенільною формою хвороби Гоше, прогресуючою міоклонічною епілепсією Лундборга, інсультом, травмою голови, стресом, гормональними змінами, вживанням лікарських засобів або відміною лікарських засобів, вживанням алкоголю або відміною алкоголю, депривацією сну, лихоманкою, інфекцією тощо), епілептичний статус (судомний або безсудомний), есенціальний тремор, синдром неспокійних кінцівок тощо. Розлад переважно вибраний з епілепсії (незалежно від типу, першопричини або походження), есенціального тремору або синдрому неспокійних кінцівок. Більш переважно, розлад являє собою епілепсію (незалежно від типу, першопричини або походження) або есенціальний тремор. Зокрема, розлад являє собою епілепсію (незалежно від типу, першопричини або походження). Більш конкретним прикладом епілепсії є рефрактерна епілепсія, що також називається епілепсією, стійкою до лікування або терапії. Цей термін часто використовується, якщо застосування пацієнтами трьох або більше протиепілептичних лікарських засобів (AED) було безуспішним. Рефрактерна епілепсія також включає рефрактерну парціальну епілепсію та рефрактерну генералізовану епілепсію (у тому числі ідіопатичну або симптоматичну).

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою синдром дефіциту уваги та гіперактивності.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою аутичний розлад, вибраний з аутизму та розладів аутистичного спектру, таких як синдром Аспергера.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою когнітивний розлад, вибраний з групи делірію, персистуючого делірію, викликаного вживанням хімічних речовин, деменції, деменції внаслідок захворювання, викликаного ВІЛ, деменції внаслідок хвороби Хантінгтона, деменції внаслідок хвороби Паркінсона, деменції альцгеймерівського типу, поведінкових та психологічних симптомів деменції, персистуючої деменції, викликані вживанням хімічних речовин, та помірного когнітивного порушення.

Конкретні приклади поведінкових та психологічних симптомів деменції (BPSD) включають, без обмежень, агресивність, збудження та психоз.

Зокрема, розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії, поведінкових та психологічних симптомів деменції, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, біполярної депресії, тривожності, депресії, генералізованого тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу, біполярної манії, епілепсії, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, зловживання хімічними речовинами та змішаного тривожно-депресивного розладу.

Зокрема, розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії, епілепсії, обсесивно-компульсивного розладу, алкоголізму, кокаїнової наркоманії, ніотинової наркоманії, суміжного розладу особистості, біполярного розладу, поведінкових та психологічних симптомів деменції, синдрому Аспергера, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, тривожності, депресії, генералізованого тривожного розладу та змішаного тривожно-депресивного розладу.

Зокрема, розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії (зокрема, її негативних симптомів або залишкових симптомів), генералізованого тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), мігрені, поведінкових та психологічних симптомів деменції, епілепсії або судомних розладів, панічного розладу, змішаного тривожно-депресивного розладу та агорафобії.

Зокрема, розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії (зокрема, її негативних симптомів або залишкових симптомів), генералізованого тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), мігрені, епілепсії, панічного розладу, змішаного тривожно-депресивного розладу та агорафобії. З розладів, згаданих вище, особливо важливим є лікування психозу, шизофренії, поведінкових та психологічних симптомів деменції, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, біполярної депресії, тривожності, депресії, генералізованого тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу, біполярної манії, зловживання хімічними речовинами та змішаного тривожно-депресивного розладу.

З розладів, згаданих вище, особливо важливим є лікування генералізованого тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), епілепсії, панічного розладу та агорафобії.

З розладів, згаданих вище, особливо важливим є лікування тривожності, шизофренії, мігрені, депресії й епілепсії.

З розладів, згаданих вище, особливо важливим є лікування тривожності та епілепсії.

На сьогоднішній день четверте видання Посібника з діагностики та статистики психічних розладів (DSM-IV) Американської психіатричної асоціації забезпечує засоби діагностики для ідентифікації розладів, описаних в даному документі. Фахівець в даній галузі візьме до уваги, що для неврологічних та психічних розладів, описаних в даному документі, існують

альтернативні системи номенклатури, нозологічні підходи та системи класифікації, та що вони видозмінюються разом з прогресом в галузі медицини та науковим прогресом.

Фахівцю в даній галузі добре відомі альтернативні системи номенклатури, нозологічні підходи та системи класифікації для захворювань або станів, що згадуються в даному документі. Наприклад, в "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5TM) використовуються такі терміни, як тривожні розлади, зокрема, агорафобія, генералізований тривожний розлад, панічний розлад, соціальний тривожний розлад (соціофобія) та панічна атака; розлади шизофренічного спектра та інші психотичні розлади, зокрема, шизофренія, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад, розлад, викликаний вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів, та психотичний розлад; розлади особистості, зокрема, обсессивно-компульсивний розлад особистості, суміжний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості та шизотиповий розлад особистості; пов'язані зі вживанням хімічних речовин та адиктивні розлади, зокрема, розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю, синдром відміни алкоголю, розлад, пов'язаний зі вживанням опіоїдів, синдром відміни опіоїдів, розлад, пов'язаний зі вживанням стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), синдром відміни стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), розлад, пов'язаний зі вживанням тютюну, та синдром відміни тютюну; депресивні розлади, зокрема, значний депресивний розлад, персистуючий депресивний розлад (дистимія) та депресивний розлад, викликаний вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів; біполярні та споріднені їм розлади, зокрема, біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, циклотимічний розлад, біполярний та споріднений йому розлад, викликаний вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів; обсессивно-компульсивний розлад та споріднені йому розлади, зокрема, обсессивно-компульсивний розлад; розлади, пов'язані з травмами та стрес-факторами, зокрема, посттравматичний стресовий розлад та гострий стресовий розлад; розлад неврологічного розвитку, зокрема, розлад аутистичного спектра та синдром дефіциту уваги та гіперактивності; нейрокогнітивні розлади (NCD) (як важкі, так та помірні), зокрема, делірій, делірій, пов'язаний з інтоксикацією хімічними речовинами, NCD внаслідок хвороби Альцгеймера, NCD внаслідок ВІЛ-інфекції, NCD внаслідок хвороби Хантінгтона, NCD внаслідок хвороби Паркінсона та NCD, викликане вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів. Такі терміни можуть застосовуватися фахівцем в даній галузі в якості альтернативної номенклатури для деяких захворювань або станів, що згадуються в даному документі.

Таким чином, даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для застосування в лікуванні будь-якого із захворювань, згаданих вище у даному документі.

Даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для застосування в лікуванні будь-якого із захворювань, згаданих вище у даному документі.

Даний винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для лікування або попередження, зокрема, лікування будь-якого із захворювань, згаданих вище у даному документі.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження будь-якого з хворобливих станів, зазначених вище в даному документі.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерних форм та таутомерів та її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти або основи та сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування будь-якого з хворобливих станів, згаданих вище у даному документі.

Сполуки за даним винаходом можна вводити ссавцям, переважно людям, для лікування або попередження будь-якого із захворювань, згаданих вище у даному документі.

Через корисність сполук формули (I) забезпечується спосіб лікування теплокровних тварин, в тому числі людей, які страждають будь-яким захворюванням, згаданим вище, у даному

документі, та спосіб попередження у теплокровних тварин, в тому числі у людей, будь-якого із захворювань, згаданих вище, у даному документі.

Зазначені способи включають введення, тобто системне або місцеве введення, переважно пероральне введення, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), її стереоізомерної форми або таутомера та її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольовату теплокровним тваринам, в тому числі людям.

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу попередження та/або лікування будь-якого із захворювань, згаданих вище, у даному документі, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом пацієнту, який потребує цього.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що терапевтично ефективною кількістю РАМ за даним винаходом є кількість, достатня для модулювання активності mGluR2, та що ця кількість варіює, крім іншого, залежно від типу захворювання, концентрації сполуки в терапевтичному складі та стану пацієнта. Як правило, кількість РАМ, що підлягає введенню в якості терапевтичного засобу для лікування захворювань, при яких модулювання mGluR2 є доцільним, таких як розлади, описані в даному документі, буде визначатися в кожному конкретному випадку лікарем.

Як правило, прийнятною дозою є доза, яка надає в результаті концентрацію РАМ в оброблюваній ділянці в діапазоні від 0,5 нМ до 200 мкМ та в більш типовому випадку від 5 нМ до 50 мкМ. Для досягнення цих лікувальних концентрацій пацієнту, що потребує лікування, певно, будуть вводити ефективну терапевтичну добову кількість, що складає від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 2,5 мг/кг маси тіла, ще більш переважно від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 1 мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла. Кількість сполуки згідно з даним винаходом, що також називається в даному документі активним інгредієнтом, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, буде, зрозуміло, змінюватися в кожному конкретному випадку, змінюватися залежно від конкретної сполуки, шляху введення, віку та стану пацієнта, що одержує лікування, та конкретного розладу або захворювання, що підлягає лікуванню. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох разів на добу. В таких способах лікування сполуки згідно з даним винаходом переважно складають перед введенням. Як описано в даному документі нижче, придатні фармацевтичні складі одержують за допомогою відомих процедур із застосуванням широко відомих та загальнодоступних інгредієнтів.

Оскільки такі позитивні алостеричні модулятори mGluR2, в тому числі сполуки формули (I), посилюють відповідь mGluR2 на глутамат, переважним є використання в способах за даним винаходом ендогенного глутамату.

Оскільки позитивні алостеричні модулятори mGluR2, в тому числі сполуки формули (I), посилюють відповідь mGluR2 на агоністи, мається на увазі, що даний винахід розповсюджується на лікування неврологічних та психічних розладів, асоційованих з порушенням глутаматергічної передачі сигналу, шляхом введення ефективної кількості позитивного алостеричного модулятора mGluR2, в тому числі сполуки формули (I), в комбінації з агоністом mGluR2 (або агоністом mGluR2/3). Приклади агоністів mGluR2/mGluR2/3 включають, наприклад, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; талаглуметад; MGS0028; MGS0039; (-)-2-окса-4-амінобіцикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоксилат; (+)-4-аміно-2-сульфонілбіцикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбонову кислоту; (+)-2-аміно-4-фторбіцикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-4-оксобіцикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 4S, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 3R, 5S, 6S-2-аміно-3-фторбіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 3S, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-3-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; (+)-4-аміно-2-сульфонілбіцикло-[3.1.0]гексан-4,6-дикарбонову кислоту; (+)-2-аміно-4-фторбіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 4S, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту; 1S, 2R, 3R, 5S, 6S-2-аміно-3-фторбіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту або 1S, 2R, 3S, 5S, 6S-2-аміно-6-фтор-3-гідроксибіцикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту. Більш переважні агоністи mGluR2 включають LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344 або LY-2140023.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з одним або декількома

іншими лікарськими засобами в лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності проявів або зниження ризику розвитку захворювань або станів, для яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть мати корисність, якщо лікарські засоби разом у комбінації є більш безпечними або більш ефективними, ніж кожен з лікарських засобів окремо.

5 Фармацевтичні композиції

У даному винаході також передбачають композиції для попередження або лікування захворювань, при яких модулювання рецептора mGlu2 є доцільним, таких як розлади, описані в даному документі. Хоча активний інгредієнт можна вводити окремо, переважно, щоб він був представлений у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або розріджувач та, у якості активного інгредієнта, терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, зокрема, сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі, її сольовату або її стереохімічно ізомерної форми або таутомера. Носій або розріджувач повинні бути "прийнятними" в тому сенсі, що вони повинні бути сумісні з іншими інгредієнтами композиції та не бути шкідливими для пацієнтів, які їх отримують.

Сполуки згідно з даним винаходом, зокрема, сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати та стереохімічно ізомерні форми та таутомери або будь-яка їх підгрупа або комбінація можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. В якості придатних композицій можуть бути згадані всі композиції, які зазвичай використовуються для системного введення лікарських засобів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна одержувати будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації, наприклад, за допомогою таких способів, як описані в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі солі, в якості активного інгредієнта об'єднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, при цьому носій або розріджувач може приймати різноманітність форм залежно від форми препарату, переважного для введення. Дані фармацевтичні композиції є переважними в одиничній лікарській формі, прийнятній, зокрема, для перорального, місцевого, ректального або черезшкірного введення, введення шляхом парентеральної ін'єкції або шляхом інгаляції. Наприклад, при одержанні композицій в лікарській формі для перорального введення можна використовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти тощо, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як, наприклад, суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як, наприклад, крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні засоби, зв'язувальні речовини, розпушувачі тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки простоті введення перорального введення є переважним, а таблетки та капсули являють собою найбільш переважні одиничні лікарські форми для перорального введення, у випадку яких, очевидно, використовуються тверді фармацевтичні носії. У випадку композицій для парентерального введення носій буде, як правило, щонайменше значною мірою містити стерильну воду, хоча можуть бути включені та інші інгредієнти, наприклад, поверхнево-активні речовини, для покращення розчинності. Наприклад, можна одержувати розчини для ін'єкцій, в яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Також можна одержувати суспензії для ін'єкцій, у випадку яких можуть використовуватися відповідні рідкі носії, суспендувальні засоби тощо. Також включені препарати у твердій формі, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, в препарати в рідкій формі. В композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає засіб, що підвищує проникність, та/або відповідний змочувальний засіб, необов'язково в комбінації з відповідними добавками будь-якої природи в мінімальних пропорціях, при цьому добавки не роблять значного шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати введення через шкіру та/або можуть бути корисними при одержанні бажаних композицій. Дані композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, у формі трансдермального пластиру, у формі точкового нанесення, у формі мазі.

Особливо переважним є складання вищевказаних фармацевтичних композицій у вигляді одиничної лікарської форми для простоти введення та рівномірного дозування. Одинична лікарська форма, що застосовується в даному документі, відноситься до фізично окремих одиниць, придатних в якості одиничних доз, при цьому кожна одиниця містить попередньо встановлену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких

одиничних лікарських форм є таблетки (у тому числі таблетки, що діляться, або таблетки, вкриті оболонкою), капсули, пілюлі, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій тощо, чайні ложки з верхом, столові ложки з верхом, а також їх окремі великі кількості.

5 Оскільки сполуки згідно з даним винаходом є сполуками, що вводять перорально, фармацевтичні композиції, які містять зазначені сполуки для перорального введення, є особливо переважними.

Для підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) в фармацевтичних композиціях може бути переважним використання α -, β - або γ -циклодекстринів або їх похідних, зокрема, заміщених гідроксіалкілом циклодекстринів, наприклад, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрину або сульфобутил- β -циклодекстрину. Співрозчинники, такі як спирти, також можуть покращувати розчинність та/або стабільність сполук згідно з даним винаходом в фармацевтичних композиціях.

15 Точне дозування та частота введення залежать від конкретної застосовуваної сполуки формули (I), конкретного стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, ступеня розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від іншого медикаментозного лікування, яке індивід може отримувати, що добре відомо фахівцям в даній галузі. Більш того, очевидно, що вказану ефективну добову кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, та/або залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом.

20 Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде містити від 0,05 до 99 % за вагою, переважно від 0,1 до 70 % за вагою, більш переважно від 0,1 до 50 % за вагою активного інгредієнта та від 1 до 99,95 % за вагою, переважно від 30 до 99,9 % за вагою, більш переважно від 50 до 99,9 % за вагою фармацевтично прийнятного носія, при цьому всі відсоткові вмісти наводяться в розрахунку на загальну вагу композиції.

25 Кількість сполуки формули (I), яку можна поєднувати з матеріалом носія для одержання лікарської форми з одноразовим дозуванням, буде варіювати залежно від захворювання, що піддається лікуванню, виду ссавця та конкретного способу введення. Проте, в якості загальної інструкції відповідні стандартні дози сполук за даним винаходом можуть, наприклад, переважно містити від 0,1 мг до приблизно 1000 мг активної сполуки. Переважна стандартна доза становить від 1 мг до 500 мг. Більш переважна стандартна доза становить від 1 мг до приблизно 300 мг. Ще більш переважна стандартна доза становить від 1 мг до приблизно 100 мг. Такі стандартні дози можна вводити більше одного разу на добу, наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6 разів на добу, але переважно 1 або 2 рази на добу, з тим, щоб загальна доза для дорослої людини масою 70 кг перебувала в діапазоні від 0,001 до приблизно 15 мг на кг маси суб'єкта в розрахунку на одне введення. Переважна доза становить від 0,01 до приблизно 1,5 мг на кг маси суб'єкта в розрахунку на одне введення, та така терапія може тривати протягом декількох тижнів або місяців, а в деяких випадках протягом декількох років. Проте слід розуміти, що певний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, у тому числі активності певної використовуваної сполуки; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі та режиму харчування людини, що піддається лікуванню; часу та шляху введення; швидкості виведення; інших лікарських засобів, які були введені раніше; та тяжкості конкретного захворювання, що піддається терапії, що добре зрозуміло фахівцям в даній галузі.

35 Типовою дозою може бути одна таблетка від 1 мг до 100 мг або від 1 мг до 300 мг, яку приймають один раз на добу або декілька разів на добу, або одна капсула або таблетка пролонгованої дії, що приймається один раз на добу та має пропорційно більш високий вміст активного інгредієнта. Ефекту пролонгованої дії можна досягти за допомогою матеріалів капсули, які розчиняються при різних значеннях рН, за допомогою капсул з повільним вивільненням при осмотичному тиску або за допомогою будь-яких інших відомих засобів, які забезпечують контрольоване вивільнення.

40 У деяких випадках може знадобитися застосування дозувань поза межами цих діапазонів, що буде очевидно фахівцям в даній галузі. Крім того, слід зазначити, що лікар-консультант або лікар буде знати, як та коли починати, переривати, коригувати або завершувати терапію у відповідності з реакцією окремого пацієнта.

55 Як вже зазначалося вище, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з даним винаходом та один або декілька інших лікарських засобів, для застосування як лікарського препарату або для застосування в лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності проявів або зниження ризику розвитку захворювань або станів, при яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть бути корисними. Також передбачається застосування такої композиції для виготовлення лікарського препарату, а також

застосування такої композиції для виготовлення лікарського препарату для лікування, попередження, контролю, зменшення інтенсивності проявів або зниження ризику розвитку захворювань або станів, при яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть бути корисними. Даний винахід також відноситься до комбінації сполуки згідно з даним винаходом та ортостеричного агоніста mGluR2 (або ортостеричного агоніста mGluR2/3). Даний винахід також відноситься до такої комбінації для застосування в якості медикаменту. Даний винахід також відноситься до продукту, що містить (а) сполуку згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват та (б) ортостеричний агоніст mGluR2 (або ортостеричний агоніст mGluR2/3), в якості комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування в лікуванні або попередженні стану у ссавця, в тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема, позитивних алостеричних модуляторів mGluR2, або полегшується ним. Різні лікарські засоби в таких комбінаціях або продукті можуть бути об'єднані в одному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, або кожен з них може бути присутнім в окремому препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Наступні приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження обсягу даного винаходу.

Хімія

Деякі способи одержання сполук за даним винаходом проілюстровані в наступних прикладах. Якщо не зазначено інше, всі вихідні матеріали одержували від приватних постачальників та застосовували без додаткового очищення.

Далі в даному документі "водн." означає водний; "DCE" означає 1,2-дихлоретан, "DCM" означає дихлорметан; "DIPE" означає діізопропіловий ефір; "DIPEA" означає N, N-діізопропілетиламін; "DMF" означає N, N-диметилформамід; "ES" означає електророзпилення; "Et₃N" означає триетиламін; "Et₂O" означає діетиловий ефір; "EtOAc" означає етилацетат; "год." означає години; "HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію; "HRMS" означає мас-спектрометрію/спектри високого розрізнення; "л" або "Л" означає літр; "LRMS" означає мас-спектрометрію/спектри низького розрізнення; "MeOH" означає метанол; "хв." означає хвилину(хвилини); "т.пл." означає температуру плавлення; "Pd(PPh₃)₄" означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0); "RP" означає звернено-фазовий; "к.т." означає кімнатну температуру; "с" означає секунди; "насих." означає насичений; "SFC" означає надкритичну флюїдну хроматографію; "розч." означає розчин; "THF" означає тетрагідрофуран.

Реакції за допомогою мікрохвильового випромінювання проводили в однорежимному реакторі, мікрохвильовому реакторі Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), або в багаторежимному реакторі MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

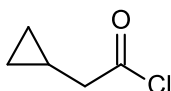
Тонкошарову хроматографію (TLC) проводили на пластинках з шаром силікагелю 60 F254 (Merck) зі застосуванням розчинників, чистих для аналізу. Хроматографію на відкритих колонках здійснювали на силікагелі з розміром частинок 230-400 меш (Merck) при 60 Å зі застосуванням стандартних методик. Автоматизовану колонкову флеш-хроматографію проводили зі застосуванням готових до підключення картриджів від Merck на силікагелі з частинками неправильної форми з розміром частинок 15-40 мкм (одноразові колонки для нормально-фазової флеш-хроматографії) в системі SPOT або LAFLASH від Armen Instrument.

Абсолютну стереохімічну конфігурацію для деяких сполук визначали за допомогою коливального кругового дихроїзму (VCD). Їх вимірювали на Bruker Equinox 55, обладнаному РМА 37, в рідинній кюветі з вікном з КВг з використанням CD₂Cl₂ в якості розчинника (РЕМ: 1350 см⁻¹, LIA: 1 мВ, розрізнення: 4 см⁻¹). Опис застосування VCD для визначення абсолютної конфігурації знаходиться в Dyatkin A.B. et. al, Chirality, 14:215-219 (2002).

У всіх випадках позначення "RS", зазначене в даному документі, означає, що сполука являє собою рацемічну суміш, якщо не зазначено інше. Стереохімічна конфігурація для деяких сполук була позначена як "R" або "S", якщо суміш була розділена; для деяких сполук стереохімічна конфігурація була позначена як "**R" або "**S", якщо абсолютна стереохімічна конфігурація не визначена, хоча сама сполука була виділена в якості окремого стереоізомера та є енантіомерно чистою. Енантіомерний надлишок сполук, описаних в даному документі, визначали за допомогою аналізу рацемічної суміші шляхом надкритичної флюїдної хроматографії (SFC) з наступним порівнянням розділених енантіомерів під час SFC.

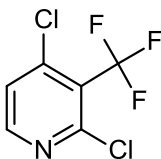
Одержання проміжних сполук

Опис 1 - проміжна сполука 1



Циклопропілоцтову кислоту ([CAS 5239-82-7], 50 г, 500 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (300 мл), а потім додавали SOCl_2 (100 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 2 год., а потім розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 1 (53 г, 90 %), яку застосовували без додаткового очищення.

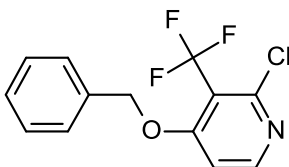
5 Опис 2 - проміжна сполука 2



До розчину 2,4-дихлор-3-йодпіридину ([CAS 343781-36-2], 290 г, 1058 ммоль) в DMF (1,7 л) додавали метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат ([CAS 680-15-9], 403 г, 2098 ммоль) та CuI (403 г, 2,13 моль), а потім реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 5 год.

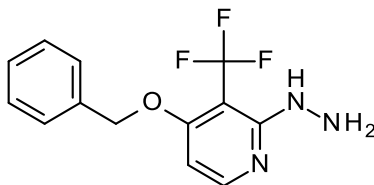
10 Реакційну суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат розводили за допомогою H_2O , та екстрагували за допомогою Et_2O , та промивали розчином NH_3 . Органічний шар висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 2 (160 г), яку застосовували без додаткового очищення.

Опис 3 - проміжна сполука 3



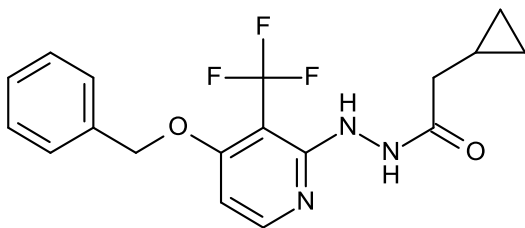
15 До розчину NaH (60 % в маслі, 24 г, 600 ммоль) в DMF (2 л) при 0°C додавали бензиловий спирт (35 г, 325 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували протягом 2 хв. Проміжну сполуку 2 (160 мг, 741 ммоль) додавали однією порцією та перемішували при 0°C протягом 1 год. Реакційну суміш розводили шляхом додавання H_2O та екстрагували за допомогою Et_2O .
20 Органічний шар висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/ EtOAc =20/1). Очищені фракції збирали, та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 3 (100 г, 38 %).

Опис 4 – проміжна сполука 4



25 До розчину проміжної сполуки 3 (100 г, 277 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 л) додавали гідрат NH_2NH_2 (85 % розчин в воді, 300 г, 9,11 моль), а потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 160°C протягом 2 год. Суміш концентрували in vacuo, розчиняли в DCM, промивали за допомогою NaHCO_3 . Органічний шар висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 4 (90 г, 90 %), яку застосовували без додаткового очищення.

30 Опис 5 - проміжна сполука 5

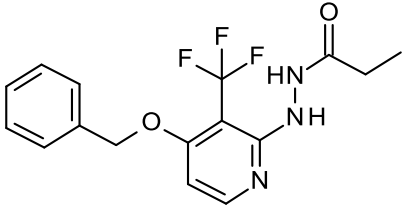
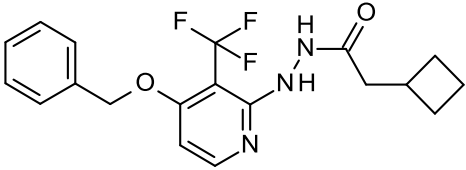
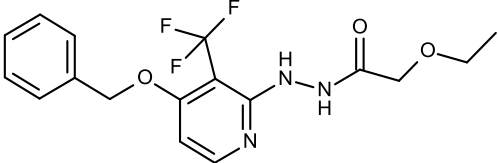
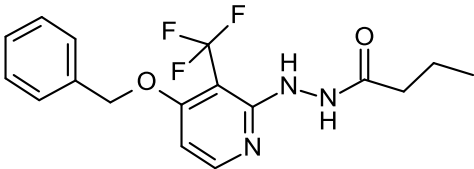


35 До розчину проміжної сполуки 4 (90 г, 318 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 л) додавали триетиламін (64,3 г, 636 ммоль), суміш охолоджували до 0°C , а потім додавали розчин проміжної сполуки 1 (53 г, 449 ммоль) в CH_2Cl_2 . Розчин перемішували при RT протягом 1 год. Реакційну суміш промивали насич. водн. розч. NaHCO_3 та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар

висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 5 (104,4 г, 90 %).

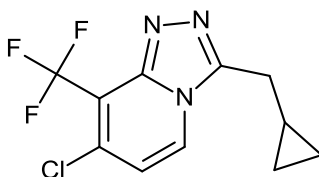
Наступні проміжні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в описі 5 (D5).

5

Проміжна сполука	Хлорангідрид	Умови
 <p>Проміжна сполука 6</p>	Пропіонілхлорид ([CAS 79-03-8])	Додатковий прогін при RT.
 <p>Проміжна сполука 7</p>	Циклобутанацетилхлорид ([CAS 59543-38-3])	Умови аналогічні D5.
 <p>Проміжна сполука 8</p>	2-етоксіяцетилхлорид ([CAS 14077-58-8])	Умови аналогічні D5.
 <p>Проміжна сполука 25</p>	Бутирилхлорид ([CAS 141-75-3])	Умови аналогічні D5.

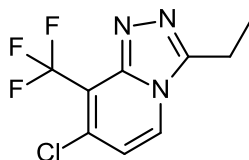
Опис 6

(а) Проміжна сполука 9



- 10 До розчину проміжної сполуки 5 (101 г, 277 ммоль) в CH_3CN (1,2 л) додавали оксихлорид фосфору(V) (84,7 г, 553 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (71,3 г, 553 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 38 год. Реакційну суміш потім розводили за допомогою DCM та промивали розчином Na_2CO_3 . Органічний шар висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/ EtOAc =4/1). Очищені фракції збирали, та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 9 (31,39 г, 41 %).

(b) Проміжна сполука 10



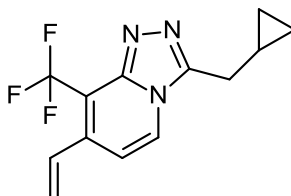
Реакцію проводили в 4 партіях, які потім об'єднували для виділення та очищення.

До розчину проміжної сполуки 6 (7 г, 20,6 ммоль) в DCE (50 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (3,96 мл, 22,69 ммоль), а потім оксихлорид фосфору (2,12 мл, 22,69 ммоль), та реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 5 хв. Потім додавали DCM, та органічний шар промивали насич. розч. NaHCO_3 , висушували (Na_2SO_4) та концентрували in vacuo з одержанням бажаної сполуки, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії (градієнтне елюювання: від 100 % DCM до 2 % $\text{MeOH} \cdot \text{NH}_3$ в DCM) з одержанням проміжної сполуки 10 (2,5 г, 49 %).

Наступні проміжні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в описі 6(a) або (b).

Проміжна сполука	Вихідний матеріал	Умови
<p>Проміжна сполука 11</p>	Проміжна сполука 7	Реакцію проводили так само, як в (a), але в CH_3CN . Після завершення реакції реакційну суміш виливали в воду з льодом, а потім промивали насич. розч. NaHCO_3 та екстрагували за допомогою DCM, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Очищення проводили в Spot (картридж з Si, елюент DCM/EtOAc до 10-20 %).
<p>Проміжна сполука 12</p>	Проміжна сполука 8	Реакцію проводили так само, як в (b). Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 40/60).
<p>Проміжна сполука 26</p>	Проміжна сполука 25	Реакцію проводили так само, як в (a). Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в CH_2Cl_2 , від 0/100 до 4/96).

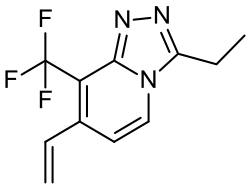
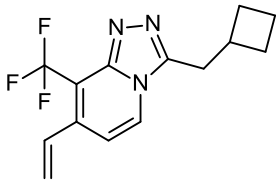
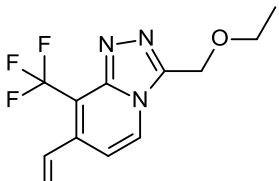
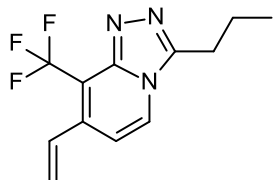
Опис 7 - проміжна сполука 13



До перемішаного розчину проміжної сполуки 9 (10 г, 36,28 ммоль) та 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксборолану ([CAS 75927-49-0], 7,77 мл, 43,53 ммоль) в дезоксигенованому діоксані (30 мл) та дезоксигенованому насиченому розчині NaHCO_3 (30 мл) в атмосфері азоту додавали $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (2,096 г, 1,81 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 18 год. Суміш розводили сумішшю EtOAc/вода та фільтрували через прокладку з діатомової землі. Фільтрат обробляли сольовим розчином та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар

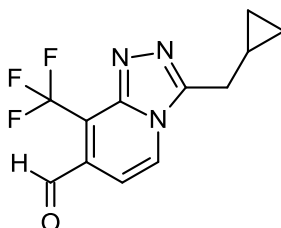
відділяли, висушували (Na_2SO_4), фільтрували, та розчинники випарювали *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в CH_2Cl_2 від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали та концентрували *in vacuo* з одержанням проміжної сполуки 13 (6,08, 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

5 Наступні проміжні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в описі 7.

Проміжна сполука	Вихідний матеріал	Умови
 Проміжна сполука 14	Проміжна сполука 10	Реакцію проводили при 150 °С. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; 7 н. розчин аміаку в метанолі в DCM від 0/100 до 1/9).
 Проміжна сполука 15	Проміжна сполука 11	Екстракція за допомогою DCM, очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM 4/96).
 Проміжна сполука 16	Проміжна сполука 12	Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 10/90).
 Проміжна сполука 27	Проміжна сполука 26	З реакційною сумішшю виконували дії при 150 °С в мікрохвильовій печі. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 10/90).

Опис 8

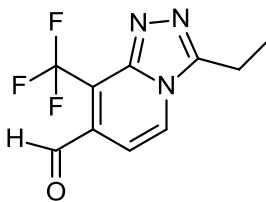
10 (a) Проміжна сполука 17



До суспензії проміжної сполуки 13 (6,08 г, 20,02 ммоль) в діоксані (192 мл) додавали тетраоксид осмію (2,5 % в трет-BuOH, 10,103 мл, 0,781 ммоль), а потім періодат натрію (12,53 г, 58,58 ммоль) в воді (48,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год.

15 Суміш обробляли водою та EtOAc, та її відфільтровували через прокладку з діатомової землі. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли, висушували (Na_2SO_4), фільтрували, та розчинники випарювали *in vacuo*. Неочищений продукт промивали за допомогою Et_2O , та його фільтрували та висушували з одержанням проміжної сполуки 17 (4,25 г, 79 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

20 (b) Проміжна сполука 18



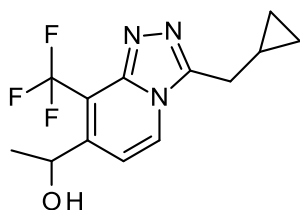
До перемішаного розчину тетраоксиду осмію (2,5 % в трет-БуОН, 4,06 мл, 0,31 ммоль) та проміжної сполуки 14 (2,08 г, 7,85 ммоль) в діоксані (75 мл) додавали суспензію періодату натрію (5,04 г, 23,54 ммоль) в дистильованій воді (19 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 150 хв., а потім суміш обробляли насич. NaHCO_3 та сольовим розчином та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар відділяли, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo. Продукт розтирали в порошок з Et_2O та фільтрували in vacuo та наприкінці поміщали в сушильну шафу при 50°C на 18 год. з одержанням проміжної сполуки 18 (1,6 г, 80 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Наступні проміжні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в описі 8.

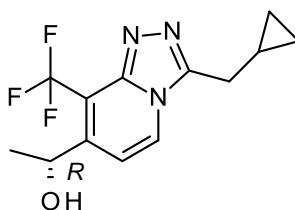
Проміжна сполука	Вихідний матеріал	Умови
<p>Проміжна сполука 19</p>	Проміжна сполука 15	Така ж процедура, як в (а).
<p>Проміжна сполука 20</p>	Проміжна сполука 16	Така ж процедура, як в (а).
<p>Проміжна сполука 28</p>	Проміжна сполука 27	Така ж процедура, як в (а), порядок додавання: тетраоксид осмію додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки 27 в 1,4-діоксані, потім додавали суспензію періодату натрію в воді, та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при RT. Фільтрацію через прокладку з діатомової землі не проводили.

Опис 9

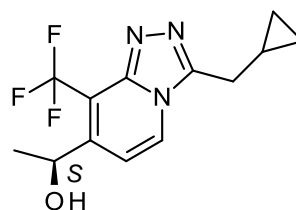
(а) Проміжні сполуки 21a, 21b та 21c



Проміжна сполука 21a



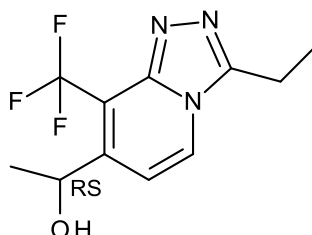
Проміжна сполука 21b



Проміжна сполука 21c

До перемішуваної суспензії проміжної сполуки 17 (4,25 г, 15,79 ммоль) в THF (281,07 мл) при -20°C в атмосфері N₂ краплями додавали бромід метилмагнію (1,4 М в THF, 12,40 мл, 17,37 ммоль). Суміш перемішували при -20 °C протягом 45 хвилин. Неочищений продукт обробляли насич. розч. NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки 21a (рацемічна суміш) (2,96 г, 66 %). Проміжну сполуку 21a (1,82 г) очищали за допомогою хіральної SFC [нерухома фаза: CHIRALPAK AD-H (5 мкм, 250 × 20 мм), рухома фаза: 80 % CO₂, 20 % EtOH] з одержанням 21b (R-енантіомеру) (0,453 г, 10 %) у вигляді блідо-сірої твердої речовини та проміжної сполуки 21c (S-енантіомеру) (0,439 г, 10 %).

(b) Проміжна сполука 22

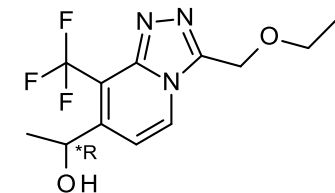
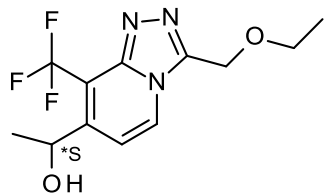


До перемішуваної суспензії проміжної сполуки 18 (1,23 г, 5,06 ммоль) в THF (90 мл) краплями додавали бромід метилмагнію (1,4 М в THF, 3,97 мл, 5,56 ммоль) при -20°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при -20 °C протягом 45 хвилин. Неочищений продукт обробляли насич. розч. NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo. Залишок, одержаний таким чином, розтирали в порошок з Et₂O з одержанням проміжної сполуки 22 (620 мг, 35 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

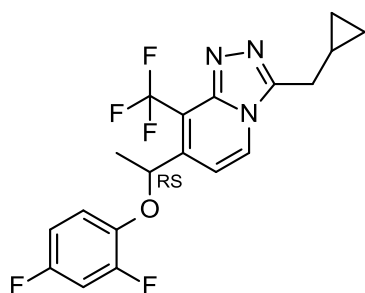
Наступні проміжні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в описі 9.

Проміжна сполука	Вихідний матеріал	Умови
<p>Проміжна сполука 23</p>	Проміжна сполука 19	Процедура (b).
<p>Проміжна сполука 24a</p>	Проміжна сполука 20	Процедура (b).
<p>Проміжна сполука 29</p>	Проміжна сполука 28	Процедура (b).

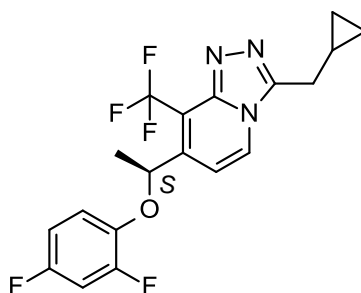
Проміжну сполуку 24a додатково розділяли на проміжну сполуку 24b та проміжну сполуку 24c:

 <p>Проміжна сполука 24b</p>	 <p>Проміжна сполука 24c</p>
<p>Умови хіральної SFC: нерухома фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250*30 мм; рухома фаза: 80 % CO₂, 15 % EtOH.</p>	

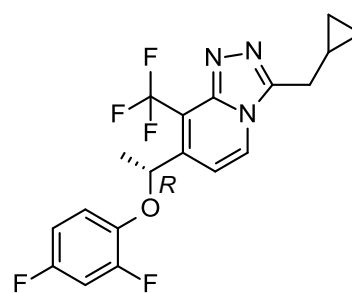
5 Одержання кінцевих сполук
Приклад 1
(a) Синтез сполук 4, 6 та 5



Сполука 4



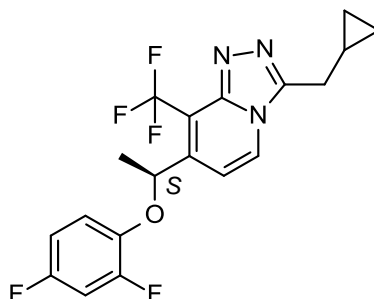
Сполука 6



Сполука 5

10 До перемішаного розчину проміжної сполуки 21a (2 г, 7,01 ммоль), 2,4-дифторфенолу (1,00 мл, 10,52 ммоль) та трифенілфосфіну (2,76 г, 10,52 ммоль) в THF (74,18 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (2,07 мл, 10,52 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 10 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 97/3). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo. Залишок розтирали в порошок з DIPE з одержанням сполуки 4 (1,46 г, 52 %) у вигляді білої твердої речовини, яку очищали за допомогою хіральної SFC [нерухома фаза: Chiralpak AD (5 мкм, 250*30 мм, рухома фаза: 85 % CO₂, 15 % iPrOH)] з одержанням сполуки 6 (0,659 г, 24 %) та сполуки 5 (0,693 г, 25 %).

(b) Альтернативний синтез сполуки 6

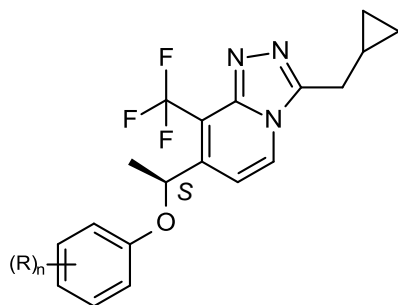


20 До перемішаного розчину проміжної сполуки 21b (30 мг, 0,11 ммоль), 2,4-дифторфенолу (15,07 мкл, 0,16 ммоль) та трифенілфосфіну (41,38 мг, 0,16 ммоль) в THF (1,11 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (31,06 мкл, 0,16 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 10 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 97/3). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo. Залишок розтирали в порошок з DIPE з одержанням сполуки 6 (40 мг, 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

(с) Синтез гідрохлоридної солі (.HCl) сполуки 6

До перемішаного розчину проміжної сполуки 21b (200 мг, 0,70 ммоль), 2,4-дифторфенолу (100,45 мкл, 1,05 ммоль) та трифенілфосфіну (275,84 мг, 1,0516 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (207,06 мкл, 1,05 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 15 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30 × 100 мм, 5 мкм, рухома фаза: градієнт від 60 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з pH 9 в воді, 40 % CH₃CN до 43 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з pH 9 в воді, 57 % CH₃CN) з одержанням білого твердого залишку, який розчиняли в Et₂O (8 мл) та 1,4-діоксані (0,5 мл). До одержаного таким чином розчину краплями додавали HCl (4 М в діоксані, 200 мкл). Білий твердий осад фільтрували, промивали за допомогою Et₂O, висушували (Na₂SO₄) та випарювали під дією вакууму. Одержаний таким чином білий залишок розтирали в порошок з Et₂O з одержанням HCl сполуки 6 (110 мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини.

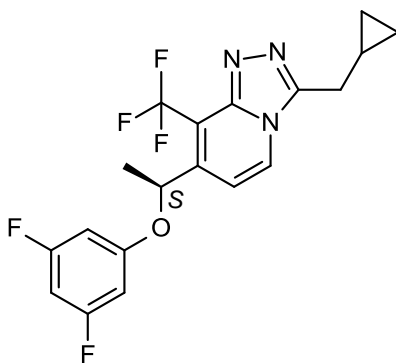
Наступні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в прикладі 1(b), починаючи з проміжної сполуки 21b.



№ спол.	(R) _n
9	
10	
11	

№ спол.	(R) _n
12	
13	
14	

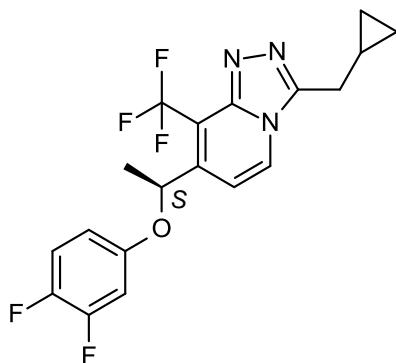
Приклад 2 - синтез сполуки 7



Процедура (а). До перемішаного розчину проміжної сполуки 21b (30 мг, 0,105 ммоль), 3,5-дифторфенолу (20,52 мг, 0,158 ммоль) та трифенілфосфіну (41,38 мг, 0,158 ммоль) в THF (1,113 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (31,06 мкл, 0,158 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 10 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 96/4). Бажані фракції збирали та концентрували *in vacuo*. Залишок розтирали в порошок з DIPE з одержанням сполуки 7 (21 мг, 50 %) у вигляді білої твердої речовини.

Процедура (b). Альтернативно, сполуку 7 також синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в прикладі 1(b), починаючи з проміжної сполуки 21b.

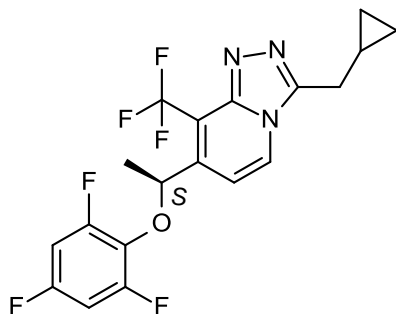
Приклад 3 - синтез сполуки 8



Процедура (а). До перемішаного розчину проміжної сполуки 21b (30 мг, 0,105 ммоль), 3,4-дифторфенолу (20,52 мг, 0,158 ммоль) та трифенілфосфіну (41,38 мг, 0,158 ммоль) в THF (1,11 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (31,06 мкл, 0,158 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 10 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відділяли, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 96/4). Бажані фракції збирали та концентрували *in vacuo*. Залишок розтирали в порошок з DIPE з одержанням сполуки 8 (10,6 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини.

Процедура (b). Альтернативно, сполуку 8 також синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в прикладі 1(b), починаючи з проміжної сполуки 21b.

Приклад 4 - синтез сполуки 15

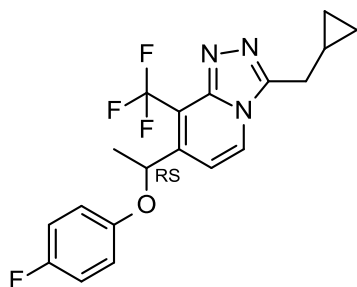


Процедура (а). До перемішаного розчину проміжної сполуки 21b (150 мг, 0,526 ммоль), 2,4,6-трифторфенолу (116,8 мг, 0,789 ммоль) та трифенілфосфіну (206,88 мг, 0,789 ммоль) в THF (5,56 мл) при 0°C та в атмосфері азоту краплями додавали DIAD (155,3 мкл, 0,789 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 10 хвилин під дією мікрохвильового випромінювання.

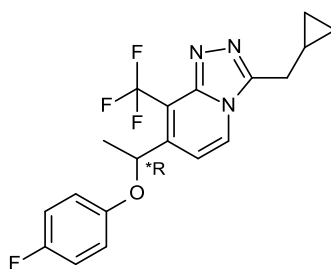
Суміш розводили за допомогою DCM та промивали насич. розч. NaHCO_3 . Органічний шар відділяли, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH/7 н. NH_3 в DCM від 0/100 до 90/10). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo, а потім очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30 × 100 мм, 5 мкм, рухома фаза: градієнт від 54 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ з pH 9 в воді, 46 % CH_3CN до 64 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ з pH 9 в воді, 36 % CH_3CN) з одержанням безбарвного масла, яке кристалізувалося при відстоюванні (2 доби). Тверду речовину розтирали в порошок з гептаном з одержанням сполуки 15 (129,8 мг, 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

Процедура (b). Альтернативно, сполуку 15 також синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в прикладі 1(b), починаючи з проміжної сполуки 21b.

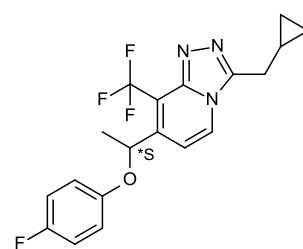
Приклад 5 - синтез сполук 1, 2 та 3



Сполука 1



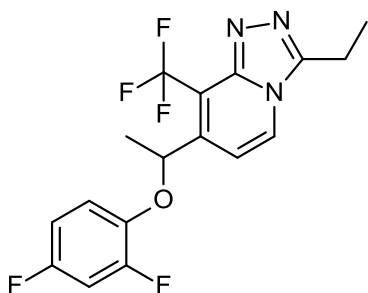
Сполука 2



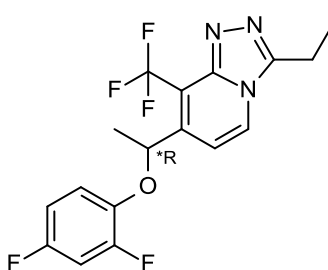
Сполука 3

Сполуки 1, 2 та 3 синтезували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1(a). Таким чином, в результаті реакції DIAD (500,05 мкл, 2,54 ммоль), проміжної сполуки 21a (483 мг, 1,69 ммоль), 4-фторфенолу (227,77 мг, 2,03 ммоль) та трифенілфосфіну (666,14 мг, 2,54 ммоль) в THF (17,91 мл), описаної в прикладі 1(a), одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 90/10). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo. Одержаний залишок розтирали в порошок з DIPE з одержанням сполуки 1 (320 мг, 50 %) у вигляді білої твердої речовини, яку очищали за допомогою хіральної SFC [нерухома фаза: Chiralpak AD (5 мкм, 250×30 мм, рухома фаза: 77 % CO_2 , 23 % MeOH)] з одержанням сполуки 2 (131 мг, 20 %) та сполуки 3 (129 мг, 20 %) у вигляді білих твердих речовин.

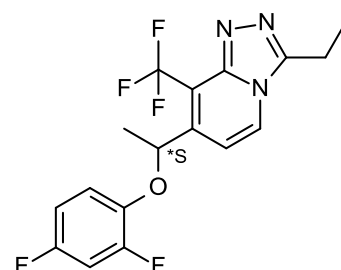
Приклад 6 - синтез сполук 24, 26 та 27



Сполука 24



Сполука 26

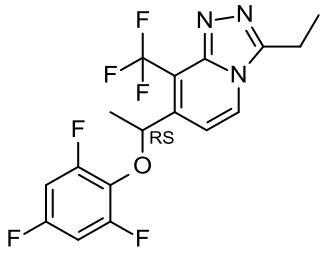
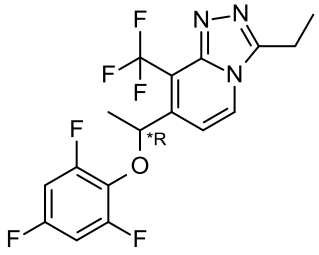
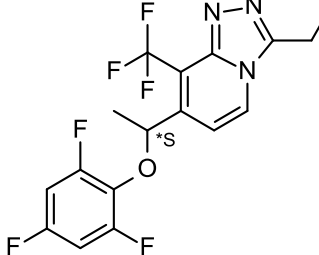
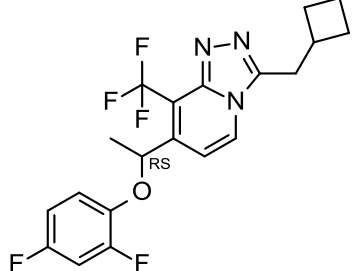
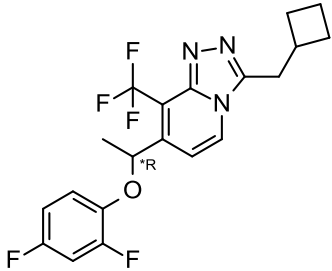
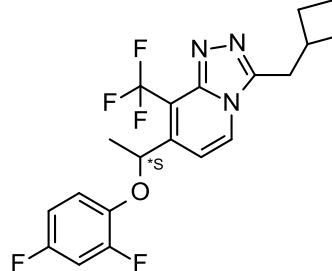


Сполука 27

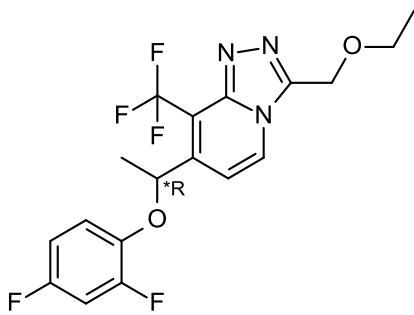
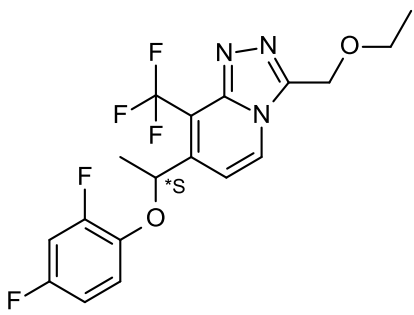
Сполуки 24, 26 та 27 синтезували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1(a). Таким чином, в результаті реакції DIAD (364,57 мкл, 1,85 ммоль), проміжної сполуки 22 (320 мг, 1,23 ммоль), 2,4-дифторфенолу (176,86 мкл, 1,85 ммоль) та трифенілфосфіну (485,67 мг, 1,85 ммоль) в THF (13,06 мл), описаної в прикладі 1(a), одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 96/4). Бажані фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням безбарвного масла, яке кристалізувалося при використанні DIPE з одержанням сполуки 24 у вигляді білої твердої речовини, яку очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30 × 100 мм, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 54 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ з pH 9 в воді, 46 % CH_3CN до 64 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ з pH 9 в воді, 36 % CH_3CN) з одержанням сполуки 26 (131 мг, 20 %) та сполуки 27 (129 мг, 20 %) у вигляді білих твердих речовин.

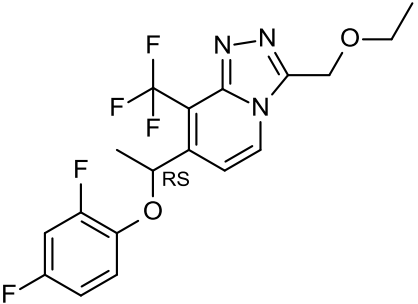
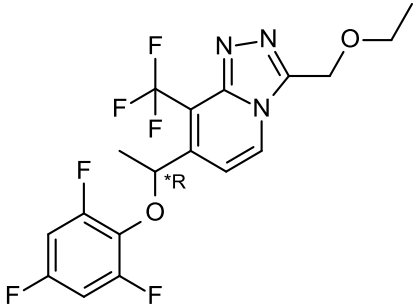
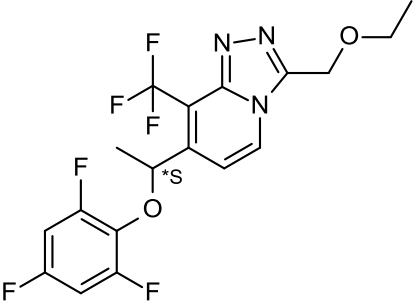
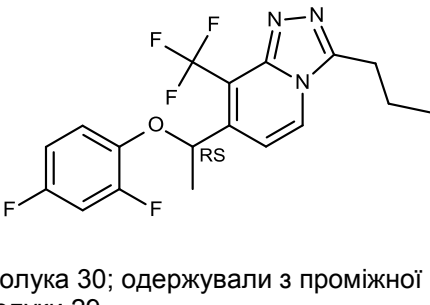
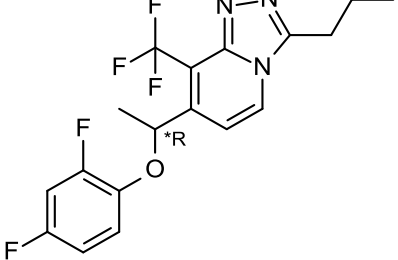
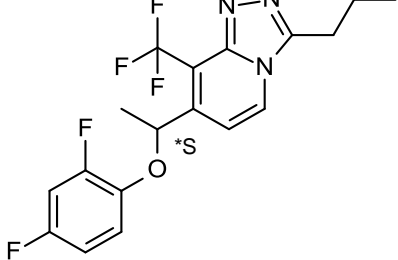
- до 64 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ з pH 9 в воді, 36 % CH_3CN) з одержанням безбарвного масла, яке кристалізувалося при розтиранні в порошок з гептаном з одержанням 240 мг (52 %) сполуки 24 у вигляді білої твердої речовини, яку потім очищали за допомогою хіральної SFC (нерухома фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 85 % CO_2 , 15 % $i\text{PrOH}$ (0,3 % $i\text{PrNH}_2$)) з одержанням сполуки 26 (103 мг, 22 %) та сполуки 27 (107 мг, 23 %).

Наступні сполуки одержували згідно з послідовністю синтезу, подібною до описаної в прикладі 1(a).

 <p>Сполука 25</p>	 <p>Сполука 28</p>	 <p>Сполука 29</p>
<p>Вихідний матеріал: Проміжна сполука 22 Умови хіральної SFC: нерухома фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 85 % CO_2, 15 % суміш $\text{EtOH}/i\text{PrOH}$, 50/50 об./об. (+0,3 % $i\text{PrNH}_2$)</p>		
 <p>Сполука 16</p>	 <p>Сполука 17</p>	 <p>Сполука 18</p>
<p>Вихідний матеріал: Проміжна сполука 23 Умови хіральної SFC: нерухома фаза: Chiralpak AD-H (5 мкм, 250*30 мм); рухома фаза: 80 % CO_2, 20 % суміш $\text{MeOH}/i\text{PrOH}$, 50/50 об./об. (+0,3 % $i\text{PrNH}_2$)</p>		

- Наступні сполуки синтезували згідно з послідовністю синтезу, аналогічною описаній в прикладі 1(b), починаючи з зазначених проміжних сполук.

 <p>Сполука 20; одержували з проміжної сполуки 24c</p>	 <p>Сполука 21; одержували з проміжної сполуки 24b</p>
---	--

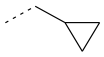
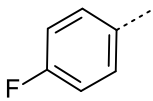
 <p>Сполука 19; одержували з проміжної сполуки 24a</p>	 <p>Сполука 22; одержували з проміжної сполуки 24c</p>
 <p>Сполука 23; одержували з проміжної сполуки 24b</p>	 <p>Сполука 30; одержували з проміжної сполуки 29</p>
 <p>Сполука 31;</p>	 <p>Сполука 32;</p>
<p>Вихідний матеріал: Проміжна сполука 30 Умови хіральної SFC: нерухома фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 × 20 мм; рухома фаза: 85 % CO₂, 15 % iPrOH.</p>	

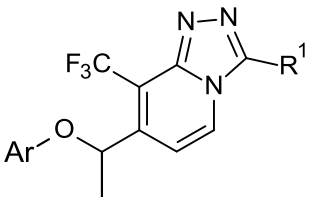
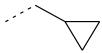
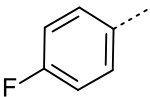
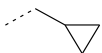
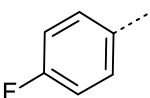
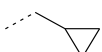
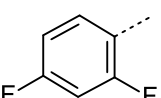
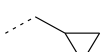
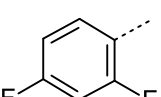
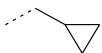
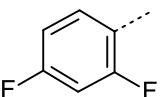
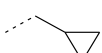
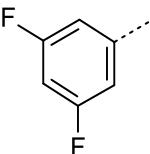
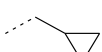
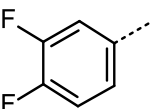
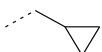
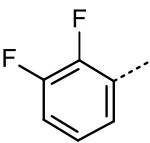
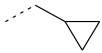
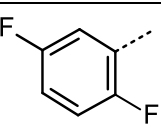
В таблиці 1 нижче наведені додаткові сполуки формули (I), які одержували за аналогією з вищенаведеними прикладами (№ експ.).

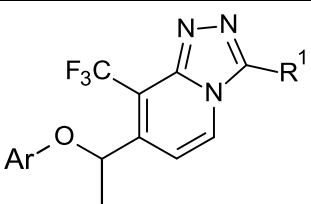
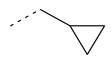
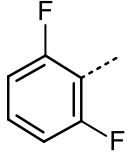
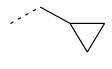
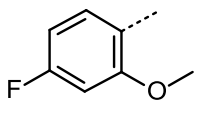
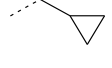
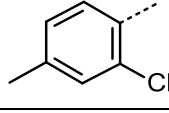
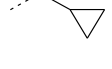
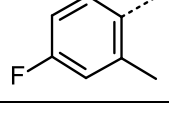
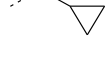
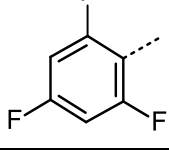
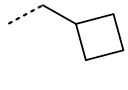
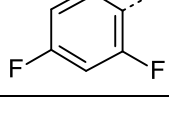
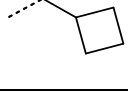
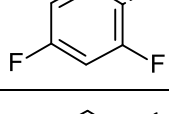
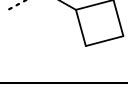
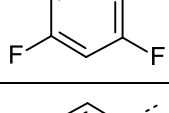
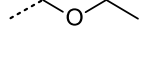
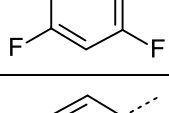
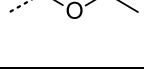
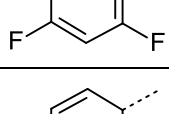
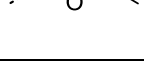
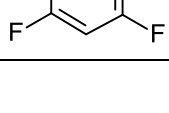
Таблиця 1. Типові сполуки формули (I).

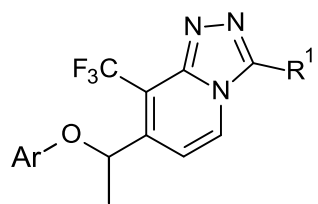
5

означає, що експериментальна процедура описана в прикладах.

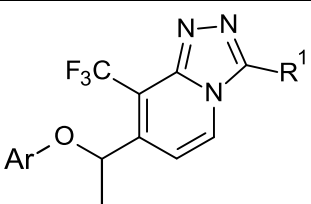
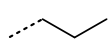
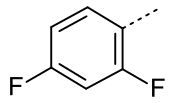
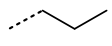
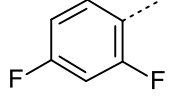
Спол., №	№ експ.	R ¹	Ar	Стереохімічна конфігурація
1	E5 [#]			RS

				
Спол., №	№ експ.	R ¹	Ar	Сtereохімічна конфігурація
2	E5 [#]			*R
3	E5 [#]			*S
4	E1 [#]			RS
5	E1 [#]			R
6	E1(a) та (b) [#]			S
6.HCl	E1(c)*			
7	E2 [#]			S
8	E3 [#]			S
9	E1(b)			S
10	E1(b)			S

				
Спол., №	№ експ.	R ¹	Ar	Стереохімічна конфігурація
11	E1(b)			S
12	E1(b)			S
13	E1(b)			S
14	E1(b)			S
15	E4 [#]			S
16	E1(a)			RS
17	E1(a)			*R
18	E1(a)			*S
19	E1(b)			RS
20	E1(b)			*R
21	E1(b)			*S



Спол., №	№ експ.	R ¹	Ar	Стереохімічна конфігурація
22	E1(b)			*R
23	E1(b)			*S
24	E6 [#]			RS
25	E1(a)			RS
26	E6 [#]			*R
27	E6 [#]			*S
28	E1(a)			*R
29	E1(a)			*S
30	E1(b)			RS

				
Спол., №	№ експ.	R ¹	Ar	Сtereохімічна конфігурація
31	E1(b)			*R
32	E1(b)			*S

Аналітична частина

Оптичні обернення

Кути оптичного обернення вимірювали на поляриметрі Perkin-Elmer 341 з натрієвою лампою та позначали наступним чином: $[\alpha]_D^T$ (λ , з г/100 мл, розчинник, T°C).

$[\alpha]_D^T = (100\alpha)/(l \times c)$: де l означає довжину пробігу в дм, а c означає концентрацію в г/100 мл для зразка при температурі T (°C) та довжині хвилі λ (в нм). Якщо застосовувана довжина хвилі світла складає 589 нм (D-лінія натрію), то замість цього можна застосовувати символ D. Завжди слід наводити знак напрямку обернення (+ або -). У випадку застосування даного рівняння концентрацію та розчинник завжди наводять в круглих дужках після кута обернення. Кут обернення зазначають в градусах, а одиниці концентрації не наводять (вважають, що вони являють собою г/100 мл).

LCMS

Для одержання характеристик сполук за даним винаходом за допомогою (LC)MS застосовували наступні способи.

Загальна процедура

Вимірювання під час високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) проводили за допомогою насоса для LC, детектора на діодній матриці (DAD) або UV-детектора та колонки, як визначено у відповідних способах. За необхідності включали додаткові детектори (див. наведену нижче таблицю способів).

Потік з колонки направляли в мас-спектрометр (MS), який був обладнаний джерелом іонізації за умов атмосферного тиску. В компетенції фахівця в даній галузі знаходилася установка налаштовуваних параметрів (наприклад, діапазону сканування, мінімального часу вимірювання тощо.) з метою одержання іонів, що забезпечують визначення номінальної моноізотопної молекулярної ваги (MW) сполуки. Збір даних проводили за допомогою відповідного програмного забезпечення.

Сполуки описували за їх експериментальним часом утримання (R_t) та іонами. Якщо не зазначено інше, в таблиці даних зазначений молекулярний іон відповідає $[M+H]^+$ (протонована молекула) та/або $[M-H]^-$ (депротонована молекула). У випадку, якщо сполука не була безпосередньо здатна до іонізації, зазначають тип адукту (тобто $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ тощо). Для молекул зі складними ізотопними розподілами (Br, Cl тощо) описане значення є таким, яке одержане для найменшої ізотопної маси. Всі результати одержували з експериментальними похибками, які зазвичай асоціюються зі застосуванням способом.

Далі в даному документі "SQD" означає одиночний квадрупольний детектор, "RT" означає кімнатну температуру, "BEH" означає містковий гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію, "HSS" означає діоксид кремнію підвищеної міцності, "DAD" означає детектор на діодній матриці.

Таблиця 2. Коди способів LCMS (потік виражений в мл/хв; температура колонки (T) в °C; час аналізу в хвилинали)

Прилад	Колонка	Рухома фаза	Градiєнт	Потiк ---- -- Т колонки	Час аналiзу	LCMS, Спосiб
Waters: Acquity® UPLC® - DAD i SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1,8 мкм, 2,1 × 50 мм)	A: 95 % 6,5 мМ CH ₃ COONH ₄ +5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 5 % А за 4,6 хв., утримання протягом 0,4 хв.	1 ----- 50	5	1
Waters: Acquity® UPLC® -DAD i SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм)	A: 95 % 6,5 мМ CH ₃ COONH ₄ +5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 5 % А за 4,6 хв., утриманням протягом 0,4 хв.	1 ----- 50	5	2
Waters: Acquity UPLC® - DAD i Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	A: 95 % 7 мМ CH ₃ COONH ₄ /5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 84,2 % А протягом 0,49 хв. до 10,5 % А за 2,18 хв., утримання протягом 1,94 хв., назад до 84,2 % А за 0,73 хв., утримання протягом 0,73 хв.	0,343 ----- 40	6,2	3
Waters: Acquity® UPLC® - DAD i SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм)	A: 95 % 6,5 мМ CH ₃ COONH ₄ +5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 5 % А за 7,8 хв., утримання протягом 1,2 хв.	1 ----- 50	9	4

Температури плавлення

Значення являють собою пiковi значення, та iх одержують з експериментальними похибками, якi зазвичай зв'язанi з даним аналітичним способом.

5 Прилад Mettler FP 81HT/FP90

Для ряду сполук температури плавлення визначали в iдкритих капiлярних трубках на приладі FP 81HT/FP90 (Mettler-Toledo). Температури плавлення вимiрювали при градiєнті температури 1, 3, 5 або 10 °C/хвилина. Максимальна температура становила 300 °C. Температуру плавлення зчитували з цифрового дисплея.

10 Таблиця 3. Фiзико-хiмiчні данi для деяких сполук, час утримання (R_t) в хв., пiк, що вiдповiдає $[M+H]^+$ (протонована молекула), спосiб LCMS i т. пл. (температура плавлення в °C). (н. в. = не визначено).

Спол., №	Т. пл. (°C)	R _t (хв)	[MН ⁺]	Спосіб LCMS	Оптичне обертання
1	156,3	2,32	380	1	
2	176,9	2,93	380	3	-58,5° (589 нм, з 0,53 % ваг./об., DMF, 20 °C)
3	177,3	2,93	380	3	+59,4° (589 нм, з 0,52 % ваг./об., DMF, 20 °C)
4	121,7	2,41	398	1	
5	142	2,99	398,3	3	+95,7° (589 нм, з 0,69 % ваг./об., DMF, 20 °C)
6	142,4	2,99	398,2	3	-95,4° (589 нм, з 0,7 % ваг./об., DMF, 20 °C)
7	170,08	2,37	398	2	-55,7° (589 нм, з 0,96 % ваг./об., DMF, 20 °C)
8	n.d.	2,32	398	2	н. в.
9	n.d.	2,32	398	2	н. в.
10	n.d.	2,25	398	2	н. в.
11	n.d.	2,28	398	2	н. в.
12	n.d.	2,16	410	2	н. в.
13	144,1	2,68	410	2	н. в.
14	161,7	2,51	394	2	н. в.
15	80,3	2,37	416	2	-167,0° (589 нм, з 0,55 % ваг./об., DMF, 20 °C)
16	n.d.	2,50	412	2	н. в.
17	n.d.	3,12	412	3	н. в.

Спол., №	Т. пл. (°C)	R _t (хв)	[MН ⁺]	Спосіб LCMS	Оптичне обертання
18	n.d.	3,12	412	3	н. в.
19	n.d.	2,39	402	2	н. в.
20	n.d.	2,3	402	2	н. в.
21	n.d.	3,36	402		н. в.
22	n.d.	2,35	420	2	н. в.
23	n.d.	2,35	420	2	н. в.
24	135,7	2,05	372	2	н. в.
25	138,3	2,13	390	2	н. в.
26	n.d.	2,80	372	3	-83,9° (589 нм, з 0,52 % ваг./об., DMF, 25 °C)
27	n.d.	2,80	372	3	+92,1° (589 нм, з 0,55 % ваг./об., DMF, 25 °C)
28	n.d.	2,85	390	3	-129,2° (589 нм, з 0,5 % ваг./об., DMF, 25 °C)
29	n.d.	2,85	390	3	+137,3° (589 нм, з 0,51 % ваг./об., DMF, 25 °C)
30	130,6	2,29	386	2	н. в.
31	127,85	2,29	386	2	-67,5° (589 нм, з 0,83 % ваг./об., DMF, 20 °C)
32	127,69	2,29	386	2	+89,5° (589 нм, з 0,83 % ваг./об., DMF, 20 °C)

SFC-MS

Загальна процедура

5 Вимірювання протягом SFC проводили зі застосуванням аналітичної системи від Berger instrument, що включає гідравлічний модуль контролю насоса для двокомпонентних сумішей FCM-1200 для доставки діоксиду вуглецю (CO₂) та модифікатора, автоматичний дозатор для рідини CTC Analytics, модуль контролю температури TCM-20000 для нагрівання колонки від кімнатної температури до 80 °C. Застосовували UV-детектор на фотодіодній матриці Agilent 1100, обладнаний проточною кюветою для роботи під високим тиском, яка витримує значення

10 до 400 бар. Потік з колонки розділяли для MS-спектрометра. MS-детектор був обладнаний

джерелом іонізації за умов атмосферного тиску. Параметри іонізації для мас-спектрофотометра Waters ZQ є наступними: сила току коронного розряду: 9 мкА, температура джерела: 140 °С, напруга на конусі: 30 В, температура зонда 450 °С, напруга на екстракторі 3 В, швидкість потоку газу для десольватації 400 л/год., швидкість потоку газу через конус 70 л/год. В якості газу-розпилювача застосовували азот. Збір та обробку даних проводили за допомогою системи збору та обробки даних MassLynx-Openlynx від Waters-Micromass.

Спосіб 1. На додаток до загальної процедури: аналітичне хіральне розділення протягом SFC-MS проводили на колонці CHIRALPAK AD DAICEL (10 мкм, 4,6 × 250 мм) при 35°C зі швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза являє собою 85 % CO₂, 15 % iPrOH (+ 0,3 % iPrNH₂) при витримуванні протягом 7 хв. в ізократичному режимі.

Спосіб 2. На додаток до загальної процедури: аналітичне хіральне розділення протягом SFC-MS проводили на колонці CHIRALPAK AD DAICEL (10 мкм, 4,6 × 250 мм) при 35°C зі швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза являє собою 75 % CO₂, 15 % iPrOH (+ 0,3 % iPrNH₂) при витримуванні протягом 7 хв. в ізократичному режимі.

Спосіб 3. На додаток до загальної процедури: аналітичне хіральне розділення протягом SFC-MS проводили на колонці CHIRALPAK AD DAICEL (10 мкм, 4,6 × 250 мм) при 35°C зі швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза являє собою 80 % CO₂, 10 % метанол + 10 % iPrOH (+ 0,3 % iPrNH₂) при витримуванні протягом 7 хв. в ізократичному режимі.

Таблиця 4. Аналітичні дані SFC – R_t означає час утримання (в хвилинали), [M+H]⁺ означає масу протонованої сполуки, спосіб відноситься до способу, що застосовується для аналізу енантімерно чистих сполук за допомогою SFC/MS. Вимірювання порівнювали з сумішшю.

№ спол.	R _t	[M+H] ⁺	% площі по УФ	Спосіб	Порядок елюювання ізомерів*
6	4,28	398	100	1	A
5	5,98	398	100	1	B
2	2,13	380	100	2	A
3	2,97	380	100	2	B
17	2,46	412	100	3	A
18	3,12	412	100	3	B
31	2,93	386	100	1	A
32	3,81	386	100	1	B

*А означає, що елюється перший ізомер. В означає, що елюється другий ізомер.

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

Для ряду сполук ¹H-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрах Bruker DPX-400 або Bruker AV-500 зі стандартними послідовностями імпульсів, працюючих при 400 МГц і 500 МГц, відповідно. Хімічні зсуви (δ) зазначені в частинах на мільйон (ppm) для слабопольного зсуву від тетраметилсилану (TMS), який застосовували в якості внутрішнього стандарту.

Сполука № 6: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,30-0,38 (m, 2 H), 0,59-0,68 (m, 2 H), 1,14-1,22 (m, 1 H), 1,72 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 3,02-3,14 (m, 2 H), 5,84 (q, J=6,3 Гц, 1 H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 6,80-6,89 (m, 2 H), 7,30 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=7,4 Гц, 1 H)

Сполука № 7: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,30-0,39 (m, 2 H), 0,59-0,68 (m, 2 H), 1,11-1,23 (m, 1 H), 1,70 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 3,01-3,14 (m, 2 H), 5,83 (q, J=6,2 Гц, 1 H), 6,35-6,45 (m, 3 H), 7,13 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=7,4 Гц, 1 H)

Сполука № 8: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,30-0,38 (m, 2 H), 0,58-0,68 (m, 2 H), 1,11-1,22 (m, 1 H), 1,69 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,01-3,13 (m, 2 H), 5,79 (q, J=6,2 Гц, 1 H), 6,53 (dtd, J=9,2, 3,1, 3,1, 1,7 Гц, 1 H), 6,72 (ddd, J=11,6, 6,5, 3,1 Гц, 1 H), 6,95-7,04 (m, 1 H), 7,15 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=7,4 Гц, 1 H)

Сполука № 15: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,30-0,41 (m, 2 H), 0,59-0,71 (m, 2 H), 1,16-1,25 (m, 1 H), 1,70 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,05-3,16 (m, 2 H), 5,80 (q, J=6,4 Гц, 1 H), 6,62-6,70 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 8,16 (d, J=7,2 Гц, 1 H)

Сполука № 13: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,27-0,39 (m, 2 H), 0,58-0,67 (m, 2 H), 1,12-1,21 (m, 1 H), 1,73 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,06 (qd, J=15,4, 6,6 Гц, 2 H), 5,92 (q, J=6,4 Гц,

1 H), 6,71 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,89 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=7,2 Гц, 1 H)

Сполука № 14: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 0,28-0,39 (m, 2 H), 0,57-0,69 (m, 2 H), 1,12-1,21 (m, 1 H), 1,70 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,01-3,12 (m, 2 H), 5,79 (q, J=6,6 Гц, 1 H), 6,55 (dd, J=9,0, 4,3 Гц, 1 H), 6,69 (td, J=8,5, 3,0 Гц, 1 H), 6,87 (dd, J=9,0, 2,9 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1 H)

Сполука № 20: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,22 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 1,72 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,58 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 5,03-5,10 (m, 2 H), 5,84 (q, J=6,5 Гц, 1 H), 6,67-6,74 (m, 1 H), 6,81-6,88 (m, 2 H), 7,34 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,40 (d, J=7,5 Гц, 1 H)

Сполука № 22: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,23 (t, J=6,9 Гц, 3 H), 1,70 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,58 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 5,05-5,12 (m, 2 H), 5,81 (q, J=6,6 Гц, 1 H), 6,62-6,70 (m, 2 H), 7,48 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 8,45 (d, J=7,2 Гц, 1 H)

Сполука № 31: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,07 (t, J=7,40 Гц, 3 H), 1,72 (d, J=6,24 Гц, 3 H), 1,92 (sxt, J=7,63 Гц, 2 H), 2,98-3,14 (m, 2 H), 5,84 (q, J=6,47 Гц, 1 H), 6,65-6,74 (m, 1 H), 6,78-6,89 (m, 2 H), 7,29 (d, J=7,40 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=7,40 Гц, 1 H).

Фармакологічні приклади

А) Фармакологія in vitro

Сполуки, представлені в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами mGluR2. Дані сполуки, певно, посилюють відповіді на глутамат шляхом зв'язування з алостеричною ділянкою, що відрізняється від глутамат-зв'язувальної ділянки. У випадку присутності сполук формули (I) відповідь mGluR2 на концентрацію глутамату посилюється. Припускається, що сполуки формули (I) впливають головним чином на mGluR2 через свою здатність до підвищення функції рецептора. Ефекти позитивних алостеричних модуляторів, що тестуються відносно mGluR2 з використанням способу аналізу зв'язування [^{35}S]GTP γ S, описаного нижче, який є придатним для ідентифікації таких сполук, і більш конкретно, сполук формули (I), показані в таблиці 5.

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S являє собою функціональний аналіз з використанням мембран, застосовуваний для вивчення функції рецепторів, сполучених з G-білком (GPCR), в якому визначають включення форми GTP, яка не гідролізується, [^{35}S]GTP γ S (гуанозин-5'-трифосфату, міченого гама-випромінювальним ^{35}S). α -Субодиниця G-білка каталізує обмін гуанозин-5'-дифосфату (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP), та при активації GPCR агоністом відбувається включення [^{35}S]GTP γ S, який не може бути розщеплений для продовження циклу обміну (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Кількість включеного радіоактивного [^{35}S]GTP γ S є безпосередньою мірою активності G-білка й, отже, можна визначити активність агоніста. Показано, що рецептори mGlu2 переважно сполучені з G α i-білком, що є переважним сполученням для даного способу, й, отже, він широко застосовується для вивчення рецепторної активації рецепторів mGlu2 як в рекомбінантних лініях клітин, так і в тканинах. В даному документі автори даного винаходу описують застосування аналізу зв'язування [^{35}S]GTP γ S з використанням мембран клітин, трансфікованих рецептором mGlu2 людини, на основі матеріалів Schaffhauser et al. (Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810) для виявлення властивостей позитивного алостеричного модулювання (PAM) у сполук за даним винаходом.

Одержання мембран

Клітини CHO культивували до попередньої конфлюентності та стимулювали 5 мМ бутиратом протягом 24 год. Потім клітини збирали шляхом скобління в PBS, та суспензію клітин центрифугували (10 хв. при 4000 об./хв. в настільній центрифугі). Надосадову рідину зливали, та осад обережно ресуспендували в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, шляхом перемішування за допомогою вихрової мішалки та набирання в піпетку та випуску з піпетки. Суспензію центрифугували при 16000 об./хв. (Sorvall RC-5C Plus з ротором SS-34) протягом 10 хвилин, і надосадову рідину зливали. Осад гомогенізували в 5 мМ Tris-HCl, pH 7,4, за допомогою гомогенізатора Ultra Turrax і заново центрифугували (18000 об./хв., 20 хв., 4 °C). Кінцевий осад повторно суспендували в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, та зберігали при -80 °C в відповідних аліквотах до застосування. Концентрацію білка визначали за способом Бредфорда (Bio-Rad, США) з бичачим сироватковим альбуміном в якості стандарту.

Аналіз зв'язування [^{35}S]GTP γ S

Вимірювання активності позитивного алостеричного модулювання mGluR2 у тестових сполук здійснювали наступним чином. Тестові сполуки та глутамат розводили в аналітичному буфері, що містить 10 мМ HEPES в формі кислоти, 10 мМ HEPES в формі солі, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl_2 та 10 мкМ GDP. Мембрани, що містять рецептор mGlu2 людини,

розморожували на льоді та розводили аналітичним буфером, доповненим 14 мкг/мл сапоніну. Мембрани попередньо інкубували зі сполуками окремо або разом з глутаматом в попередньо визначеній ($\sim EC_{20}$) концентрації (аналіз PAM) протягом 30 хв. при 30°C. Після додавання $[^{35}S]GTP\gamma S$ (кінцева концентрація 0,1 нМ) аналітичні суміші струшували протягом короткого періоду та додатково інкубували для забезпечення включення $[^{35}S]GTP\gamma S$ при активації (30 хвилин, 30 °C). Кінцеві аналітичні суміші містили 7 мкг мембранного білка в 10 мМ HEPES в формі кислоти, 10 мМ HEPES в формі солі, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ GDP та 2 мкг/мл сапоніну. Загальний об'єм реакційної суміші складав 200 мкл. Реакції зупиняли шляхом швидкої фільтрації через планшети Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Массачусетс, США) за допомогою універсального колектора FilterMate для 96-лункових планшетів. Фільтри 6 раз промивали льодяною сумішшю 10 мМ NaH_2PO_4 /10 мМ Na_2HPO_4 , pH 7,4. Потім фільтри висушували у повітрі та в кожну лунку додавали 40 мкл рідкого сцинтиляційного коктейлю (Microscint-O). Радіоактивність мембранозв'язаних комплексів підраховували в сцинтиляційному та люмінесцентному лічильнику для мікропланшетів від Perkin Elmer.

Аналіз даних

Побудову кривих залежності концентрація-відповідь для ілюстративних сполук за даним винаходом, одержуваних в присутності EC_{20} агоніста mGluR2 глутамату, для визначення позитивного алостеричного модулювання (PAM) здійснювали за допомогою програмного інтерфейсу Lexis (розробленого в J&J). Розрахунок даних здійснювали у вигляді % від контрольної відповіді на глутамат, що визначається як максимальна відповідь, викликана при додаванні глутамату окремо. Сигмоїдальні криві залежності концентрація-відповідь, побудовані шляхом відкладання цих відсоткових значень залежно від логарифму концентрації тестової сполуки, аналізували за допомогою нелінійного регресійного аналізу. Потім розраховували концентрацію, що викликає напівмаксимальний ефект, у вигляді EC_{50} .

Нижченаведені значення pEC_{50} розраховували у вигляді $-\log EC_{50}$, якщо EC_{50} виражали в М. E_{max} визначали як відносний максимальний ефект (тобто максимальний % ефект порівняно з контрольною відповіддю на глутамат).

В таблиці 5 нижче показані фармакологічні дані, одержані для сполук формули (I).

Таблиця 5. Фармакологічні дані для сполук згідно з даним винаходом

№ спол.	GTP γ S- pEC_{50} PAM hmGluR2	GTP γ S- E_{max} PAM hmGluR2
1	6,59	296
2	6,84	228
3	5,79	187
6	7,39	256
5	6,06	141
4	7,04	329
7	7,31	292
8	7,04	244
9	7,3	260
10	7,47	218
11	8,25	239
12	6,99	178
16	7,54	284
13	7,75	280
14	7,53	281
15	8,16	293
19	6,71	297
25	6,9	233
24	6,42	193
17	7,73	317

№ спол.	GTPyS-pEC ₅₀ PAM hmGluR2	GTPyS-E _{max} PAM hmGluR2
18	6,24	213
22	7,61	325
23	5,94	167
21	6,32	102
20	7,07	332
26	6,78	214
27	n.c.	51
30	6,9	227
28	7,19	234
29	5,85	77
31	7,05	251
32	5,71	116

n.c. означає, що pEC₅₀ не могла бути розрахована.

Значення pEC₅₀ не розраховували в випадках, коли крива залежності концентрація-відповідь не досягала рівня плато.

5 Всі сполуки тестували в присутності агоніста mGluR2 глутамату в попередньо визначеній концентрації EC₂₀ для визначення позитивного алостеричного модулювання. Значення pEC₅₀ розраховували з експерименту з вивчення залежності концентрація-відповідь щонайменше за 8 концентраціями.

В) Фармакологія in vivo

10 Рухова активність (відеоспостереження)

Апарат і загальна процедура

В день проведення експериментів мишей поміщали в процедурну камеру. Їх утримували окремо, та їм дозволяли освоїтися протягом щонайменше півгодини до тестування. Хоча дослідження проводили протягом світлового періоду (з 8:00 до 16:00 год.), процедурна камера освітлювалася лише незначно (3-30 люксів) для одержання кращого контрасту для відеоспостереження. Для процедур ін'єкції використовували місцеве освітлення. Протягом кожного випробування окрему мишу поміщали в арену "відкритого поля" (сірий циліндр з PVC висотою 40 см і діаметром 22,5 см). Кожну арену поміщали на ящик (білий квадратний ящик з PVC; 40 × 40 см²; висота 12,5 см), освітлюваний інфрачервоними LED (8 × 8 LED). Кожну мишу поміщали в центр арени, та їй дозволяли вільно її досліджувати протягом 30 хв. Після кожного випробування арену очищали вологою, а потім сухою протиральною ганчіркою. Відеокамеру з трубкою, чутливою до інфрачервоних променів, і джерело білого світла (на арені: 4-7 люксів) прикріплювали до стелі над камерою для спостережень для реєстрації активності та введення даних про неї в комп'ютер. Поведінку тварини реєстрували та аналізували за допомогою системи відеоспостереження Noldus Ethovision XT (версія 3.1; Noldus, Вагенінген, Нідерланди). Підраховували загальну пройдену відстань (см). Дані потім експортували до системи управління даними для додаткового аналізу та представлення.

1) Гіперлокомоція у мишей, викликана фенциклідіном (PCP)

30 Тестову сполуку або розчинник вводили в попередньо визначений час перед вимірюванням (традиційно: 30 хв.) самцям мишей NMRI, яких стимулювали фенциклідіном (PCP; 5 мг/кг, s.c.) за 30 хв. до вимірювання. Активність вимірювали протягом періоду 30 хв. Критерій викликаного лікарським засобом інгібування гіперлокомоції: загальна відстань < 5500 одиниць розрахунку (3,9 % хібнопозитивних результатів у контрольних тварин; n=154).

2) Тест умовної реакції уникання (CAR) у щурів

35 Апарат

40 Апарат складався з внутрішнього ящика, оточеного зовнішнім ящиком. Внутрішній ящик складався з чотирьох стінок з прозорого синтетичного матеріалу (довжина × ширина × висота: 30 × 30 × 30 см), знімної кришки та ґратчастої підлоги, виготовленої з 15 пар залізних прутів (діаметр 2 мм; відстань між прутами 6 мм). Непарні та парні пруту були з'єднані з джерелом змінного струму (1,0 mA; твердотільний електрошокер/розподільник Coulbourn Instruments), який можна було переривати вимикачем. Зовнішній ящик складався з того ж матеріалу (довжина ×

ширина х висота: 40 × 40 × 36 см), також мав знімну кришку, при цьому відстань між зовнішнім та внутрішнім ящиками з усіх боків становила 5 см. Для зменшення кількості подразників навколишнього середовища три стінки зовнішнього ящика робили непрозорими. Передню стінку залишали прозорою для забезпечення необхідного огляду тварини в ході тесту. Верхня межа зовнішнього та внутрішнього ящиків служила в якості мішені для щурів, на яку їм потрібно було

пригнути передніми та задніми лапами, відповідно.

Виробка умовної реакції уникання та відбір тварин

Після надходження самців щурів Wiga Wistar (230±30 г) в лабораторію в день проведення експерименту їх утримували в окремих клітках, обладнаних підстилкою. Щури проходили 5 тренувальних сеансів з 15-хвилинними часовими інтервалами протягом періоду 1 год., під час яких у щурів виробляли умовну реакцію уникнення удару струму: щура поміщали на неелектрифіковану ґратчасту підлогу, і через 10 с на решітку подавали електрику протягом не більше 30 с, якщо щур не випригував з ящика. Тільки ті щури, які продемонстрували належні реакції уникнення в усіх останніх 3 тренувальних сеансах, були включені в додаткові експерименти та одержували тестову сполуку або розчинник відразу після останнього тренувального сеансу.

Експериментальні сеанси

Щурів тестували 3 рази, тобто через 60, 90 і 120 хв. після ін'єкції тестової сполуки або розчинника. Реєстрували час затримки реакції уникнення. Медіанний час затримки реакції уникнення, отриманий за три експериментальних сеанси для кожного щура, використовували для подальших розрахунків. Медіанний час затримки реакції уникнення > 8 с вибирали в якості критерію "все або нічого" щодо викликаного лікарським засобом інгібування реакції уникнення (зустрічається тільки у 1,5 % попередньо оброблених розчинником контрольних щурів; n=66).

Результати тестів 1) і 2) показані в таблиці 6 нижче.

Таблиця 6. Фармакологічні дані для сполук згідно з даним винаходом в тестах 1) і 2), описаних вище. PCP означає викликане лікарським засобом інгібування гіперлокомоції, викликаной PCP; CAR означає умовну реакцію уникнення; ED₅₀ означає медіанну ефективну дозу; PO означає пероральний шлях.

№ спол.	Шлях	ED ₅₀ (мг/кг)	
		PCP	CAR
6	PO	28,3	8,1*

* Сполука 6 знаходилася у вигляді суспензії в 20 % гідроксипропіл-β-циклодекстрині, яка містить 1 % полісорбат-80.

3) Дослідження протисудомних засобів

Одержання тестового зразка та контрольних зразків

Тестові сполуки вводили з використанням оптимального співвідношення об'єму рідкої форми та об'єму рідин тіла. Тестові сполуки вводили мишам в об'ємі 0,01 мл/г маси тіла (White, H.S., et al., General principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs, в Antiepileptic Drugs, Fourth Edition, R.H. Levy, R.H. Mattson, and B.S. Meldrum, Editors. 1995, Raven Press, Ltd.: New York. p. 99-110). Тестову сполуку номер 6 вводили перорально (р.о.). Для кожного з тестів, які проводили щодо тестової сполуки, спочатку одержували 40 % вихідний розчин гідроксипропіл-β-циклодекстрину (Hr-β-CD) та використовували для складання тестової сполуки номер 6 в бажаних концентраціях для тестування за допомогою перорального (р.о.) шляху. Сполуку в кінцевих концентраціях вводили у вигляді суспензій в 20 % Hr-β-CD. Для груп, які одержували інертну речовину, використовували 20 % розчин Hr-β-CD.

Важливі реагенти

а) Розчини інертних речовин

40 % вихідний розчин гідроксипропіл-β-циклодекстрину (Hr-β-CD)

б) Інші розчини

Тетракаїн (розчин 0,5 % ваг./об.) додавали краплями з пластикового флакона-крапельниці в очі всіх тварин, які повинні були згодом одержати стимуляцію електричним струмом за допомогою рогішкових електродів.

Тварини та умови утримання тварин

Дорослих самців мишей-альбіносів CF № 1 (26-35 г) одержували з Charles River, Портедж, Мічиган. Тварин утримували на відповідному раціоні (Prolab RMH 3000), та їм надавали вільний доступ до їжі та води, за винятком короткого періоду часу, коли їх виймали з їх клітки для тестування. Нещодавно одержаним тваринам в лабораторії надавали достатній час для

введення поправки на можливе обмеження в їжі та воді, якому вони піддавалися при перевезенні, перед використанням в тестуванні. Всіх мишей утримували у пластикових клітках у спеціально сконструйованих камерах з регульованою вологістю, повітрообміном та регульованим освітленням (12 годин включено - 12 годин виключено). Тварин утримували, годували та забезпечували доглядом відповідно до рекомендацій публікації Національної ради "Guide for the Care and Use of Laboratory animals".

План експерименту

Загальні способи

Мінімальна рухова недостатність (MMI). Гостру MMI оцінювали за допомогою комбінації безпосередніх спостережень за твариною щодо явних симптомів, пов'язаних з неврологічною або м'язовою функцією у тварини. Для мишей використовували процедуру з обертовим стрижнем з метою виявлення мінімальної м'язової або неврологічної недостатності. Якщо мишу поміщали на стрижень, який обертається зі швидкістю 6 об./хв., тварина могла підтримувати свою рівновагу протягом тривалих періодів часу. Тварину вважали нездоровою, якщо вона падала з цього обертового стрижня три рази протягом періоду 1 хв.

Визначення TPE. Тваринам в групах по чотири в кожній вводили тестові сполуки, і кожну групу тестували в один з п'яти моментів часу: 0,25, 0,5, 1, 2 або 4 год. після обробки (White et al. 1995). TPE визначали за допомогою аналізу зі стимуляцією в 6 Гц (32 мА). Момент часу (0,25, 0,5, 1, 2 або 4 год. після обробки), в який спостерігався максимальний захист, вважали часом пікового ефекту (TPE). У TPE, визначений для даного дослідження або визначений раніше, сполуки тестували в аналізі зі стимуляцією в 6 Гц (32 та/або 44 мА) в декількох дозах, що включають дози, які викликають захист від незначного або відсутнього до повного захисту. ED50 та 95 % конфіденційний інтервал (CI) розраховували за допомогою пробіт-аналізу в комп'ютерній програмі, наданій в лабораторії (Finney "Probit Analysis" 34d ED 1971, London: Cambridge University Press).

Збір сироватки крові для аналізу pK/pD. В різних тестах тварин умертвляли після тестування, і кров, зливу з тулуба, та/або тканину головного мозку (цілі головні мізки) збирали для кількісної оцінки рівнів лікарського засобу. Відразу після тестування тварин декапітували, і кров, зливу з тулубу, збирали в пробірку BD Vacutainer®, що містить K2EDTA, та охолоджували на льоді до центрифугування. Після центрифугування (13000 – 18000 об./хв., 5-7 хв.) плазму крові видаляли, та переносили в мічену мікроцентрифужну пробірку та зберігали при -80 °C. Для збору тканини головного мозку головні мізки видаляли відразу після декапітації та піддавали миттєвому заморожуванню. Заморожений зразок поміщали в мічену центрифужну пробірку та зберігали при -80 °C.

Тест психомоторних випадків при стимуляції в 6 Гц у мишей

Тест психомоторних випадків при стимуляції в 6 Гц використовують в якості моделі фармакорезистентних лімбічних випадків. Припадок при стимуляції в 6 Гц відображає стійкість до фенітоїну, карбамазепіну, ламотригіну та топірамату (Barton et al. "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy" Epilepsy Research 2001, Vol. 47, pp. 217-222).

Спосіб проведення тесту психомоторних випадків при стимуляції в 6 Гц

У мишей викликали фокальні епілептичні випадки шляхом стимуляції рогівки (6 Гц, прямокутний імпульс 0,2 мс, тривалість 3 с; Barton et al. 2001). Мишей тестували при 32 мА або 44 мА. Перед стимуляцією в кожне око вносили краплі 0,5 % тетракаїну. Припадки, викликані стимуляцією рогівки в даному аналізі, характеризуються мінімальною клонічною фазою з наступними стереотипними автоматичними формами поведінки, що включають оглушеність, клонус передніх кінцівок, посмикування вібрис та хвіст Штрауба. Тварини, які не проявляли ці форми поведінки, вважалися захищеними.

Таблиця 7. Визначення часу досягнення пікового ефекту для спол. № 6 (р.о.) в аналізі зі стимуляцією в 6 Гц (32 мА).

Доза (мг/кг, р.о.)	Час (год.)	Кількість захищених/кількість протестованих	Кількість тих, що мають рухову недостатність за результатами тесту "обертовий стрижень"/кількість протестованих
10	0,25	1/4	0/4
	0,5	3/4	0/4
	1	0/4	0/4
	2	1/4	0/4
	4	0/4	0/4
20	0,25	4/4	0/4
	0,5	3/4	0/4
	1	4/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	1/4	0/4

Визначили, що TPE складав 0,5 год.

5 Таблиця 8. Вивчення залежності доза-відповідь для спол. № 6 в аналізі зі стимуляцією в 6 Гц (32 мА і 44 мА; TPE 0,5 год.).

Тест	Доза (мг/кг, р.о.)	Кількість захищених/кількість протестованих	Кількість тих, що мають рухову недостатність за результатами тесту "обертовий стрижень"/кількість протестованих
6Гц 32мА	20	7/8	0/8
	10	6/8	0/8
	5	2/8	0/8
	2,5	1/8	0/8
ED ₅₀ (95 % CI): 7,2 мг/кг (4,2-11,8)			
6Гц 44мА	40	8/8	0/8
	20	6/8	0/8
	15	4/8	0/8
	10	0/8	0/8
ED ₅₀ (95 % CI): 16,1 мг/кг (13,0-20,1)			

Приклади можливих композицій

10 "Активний інгредієнт", як використовується в усіх даних прикладах, відноситься до кінцевої сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних солей, її сольватів та стереохімічно ізомерних форм і таутомерів.

Типові приклади рецептур складу за даним винаходом є наступними:

1. Таблетки

Активний інгредієнт від 5 до 50 мг.

15 Фосфат дикальцію 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магнію 5 мг

Картопляний крохмаль до 200 мг

20 В даному прикладі активний інгредієнт можна замінити такою ж кількістю будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема, такою ж кількістю будь-якої з наведених в якості прикладу сполук.

2. Суспензія

25 Водну суспензію для перорального введення одержують таким чином, що кожний 1 мілілітр містить від 1 до 5 мг однієї з активних сполук, 50 мг карбоксиметилцелюлози натрію, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту та води до 1 мл.

3. Форма для ін'єкцій

Композицію для парентерального введення одержують шляхом перемішування 1,5 % за вагою активного інгредієнта за даним винаходом в 10 % за об'ємом пропіленгліколю в воді.

30 4. Мазь

Активний інгредієнт від 5 до 1000 мг

Стеариловий спирт 3 г

Ланолін 5 г

Білий вазелін 15 г

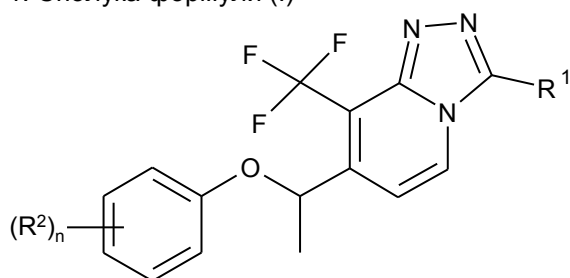
Вода до 100 г

5 В даному прикладі активний інгредієнт можна замінити такою ж кількістю будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема, такою ж кількістю будь-якої з наведених в якості прикладу сполук.

Допустимі варіанти не слід вважати як відхилення від обсягу даного винаходу. Буде очевидно, що фахівці в даній галузі можуть змінювати описаний таким чином винахід різними способами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



15 або її стереохімічно ізомерна форма, де
R¹ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, (C₃₋₈циклоалкіл)C₁₋₃алкілу та (C₁₋₃алкілокси)C₁₋₃алкілу;

20 кожний R² незалежно вибраний з F, Cl, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілокси, моно- або полігалоген-C₁₋₃алкілу та моно- або полігалоген-C₁₋₃алкілокси;

n є цілим числом, вибраним з 1, 2 і 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

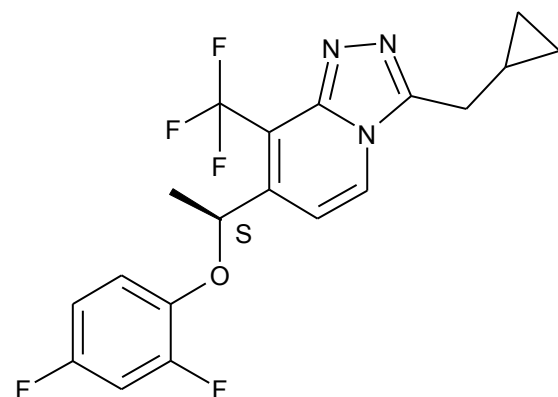
2. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де

25 R¹ вибраний з групи, що складається з CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (циклопропіл)метилу, (циклобутил)метилу, етилоксиметилу та метилоксиметилу, а решта змінних визначені в п. 1.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де

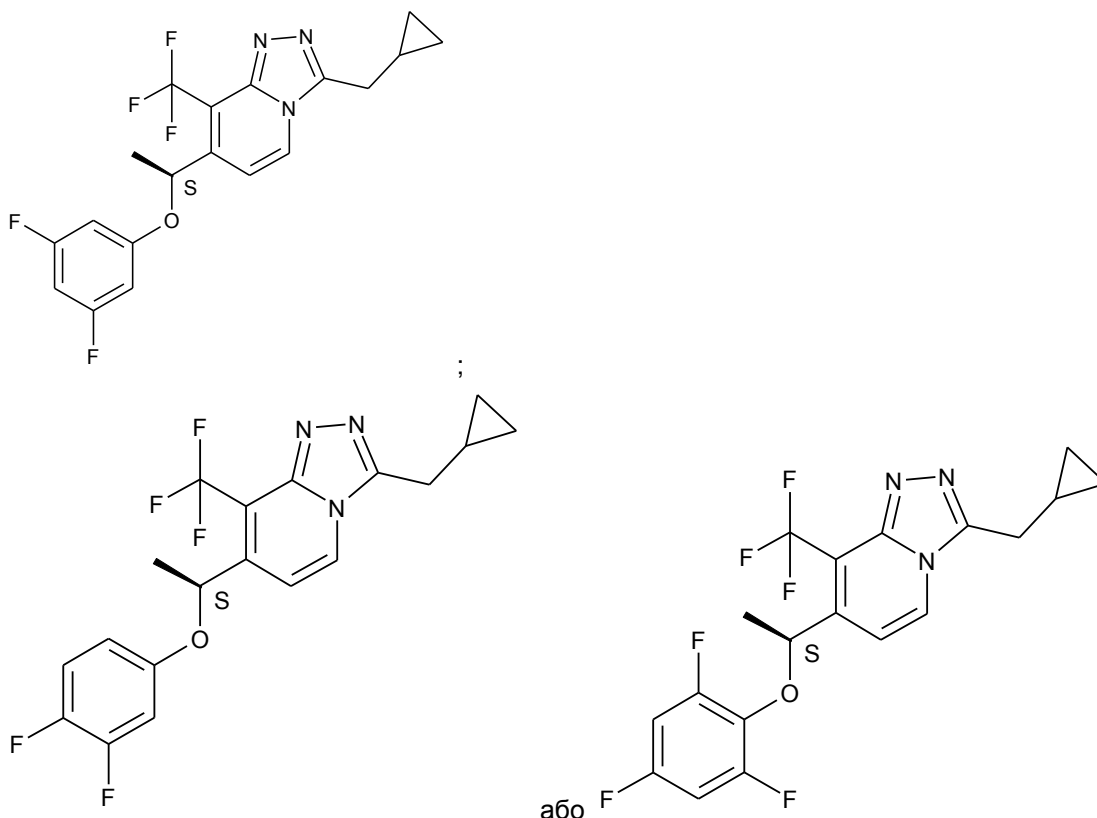
кожний R² незалежно вибраний з F, Cl, CH₃, CH₃O і CF₃, а решта змінних визначена в п. 1 або п. 2.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де сполука являє собою



30

або її гідрохлоридну сіль;



5. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-4 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтична композиція за п. 5 для застосування як лікарського препарату.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтична композиція за п. 5 для застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з групи тривожних розладів, психотичних розладів, вибраних з групи, що складається з шизофренії, шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу, розладів особистості, розладів, пов'язаних зі вживанням хімічних речовин, розладів харчової поведінки, розладів настрою, мігрені, епілепсії або судомних розладів, розладів дитячого віку, когнітивних розладів, нейродегенерації, аутичних розладів, нейротоксичності та ішемії.

8. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 7, де психотичні розлади вибрані з групи шизофренії, шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу; тривожні розлади вибрані з групи агорафобії, генералізованого тривожного розладу (GAD), змішаного тривожно-депресивного розладу, обсесивно-компульсивного розладу (OCD), панічного розладу, панічної атаки, посттравматичного стресового розладу (PTSD), соціофобії та інших фобій;

розлади особистості вибрані з групи обсесивно-компульсивного розладу особистості, суміжного розладу особистості та шизоїдного, шизотипового розладу;

розлади, пов'язані зі зловживанням хімічними речовинами або вживанням хімічних речовин, вибрані з групи зловживання алкоголем, алкоголізму, алкогольної залежності, синдрому відміни алкоголю, синдрому відміни алкоголю з делірієм, психотичного розладу, викликаного вживанням алкоголю, амфетамінової наркоманії, амфетамінової залежності, синдрому відміни амфетаміну, кокаїнової наркоманії, кокаїнової залежності, синдрому відміни кокаїну, нікотинової наркоманії, нікотинової залежності, синдрому відміни нікотину, опіїдної залежності та синдрому відміни опіїдів;

розлади харчової поведінки вибрані з групи нервової анорексії та нервової булімії;

розлади настрою вибрані з групи біполярних розладів (I і II типу), циклотимічного розладу, депресії, дистимічного розладу, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, біполярної депресії та розладу настрою, викликаного вживанням хімічних речовин;

епілепсія або судомні розлади вибрані з групи епілепсії з генералізованими безсудомними нападами, епілепсії з генералізованими судомними нападами, епілептичного статусу малих нападів, епілептичного статусу великих нападів, парціальної епілепсії з порушенням свідомості або без нього, дитячих судом, постійної парціальної епілепсії та інших форм епілепсії;

когнітивні розлади вибрані з групи делірію, персистуючого делірію, викликаного вживанням хімічних речовин, деменції, деменції внаслідок захворювання, викликаного ВІЛ, деменції внаслідок хвороби Хантінгтона, деменції внаслідок хвороби Паркінсона, деменції альцгеймерівського типу, поведінкових і психологічних симптомів деменції, персистуючої деменції, викликаній вживанням хімічних речовин, і помірного когнітивного порушення;
 аутичні розлади вибрані з аутизму та розладів аутистичного спектра, таких як синдром Аспергера.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтична композиція за п. 5 для застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з

тривожних розладів, вибраних з групи агорафобії, генералізованого тривожного розладу, панічного розладу, соціального тривожного розладу (соціофобії) і панічної атаки; розладів шизофренічного спектра та інших психотичних розладів, вибраних з групи шизофренії, шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу;

розладів особистості, вибраних з групи обсесивно-компульсивного розладу особистості, суміжного розладу особистості, шизоїдного розладу особистості та шизотипового розладу особистості;

розладів, пов'язаних зі вживанням хімічних речовин, та адиктивних розладів, вибраних з групи розладу, пов'язаного зі вживанням алкоголю, синдрому відміни алкоголю, розладу, пов'язаного зі вживанням опіоїдів, синдрому відміни опіоїдів, розладу, пов'язаного зі вживанням стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), синдрому відміни стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), розладу, пов'язаного зі вживанням тютюну, та синдрому відміни тютюну;

депресивних розладів, вибраних з групи значного депресивного розладу, персистуючого депресивного розладу (дистимії) і депресивного розладу, викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів;

біполярних і споріднених їм розладів, вибраних з групи біполярного розладу I типу, біполярного розладу II типу, циклотимічного розладу, біполярного та спорідненого йому розладу, викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів;

обсесивно-компульсивного розладу;

розладів, пов'язаних з травмами та стрес-факторами, вибраних з групи посттравматичного стресового розладу та гострого стресового розладу;

розладів неврологічного розвитку, вибраних з групи розладу аутистичного спектра та синдрому дефіциту уваги та гіперактивності;

нейрокогнітивних розладів (NCD) (як важких, так і помірних), вибраних з групи делірію, делірію внаслідок інтоксикації хімічними речовинами, NCD внаслідок хвороби Альцгеймера, NCD внаслідок ВІЛ-інфекції, NCD внаслідок хвороби Хантінгтона, NCD внаслідок хвороби Паркінсона та NCD, викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів; та

епілепсії або судомних розладів, вибраних з групи епілепсії з генералізованими безсудомними нападами, епілепсії з генералізованими судомними нападами, епілептичного статусу малих нападів, епілептичного статусу великих нападів, парціальної епілепсії з порушенням свідомості або без нього, дитячих судом, постійної парціальної епілепсії та інших форм епілепсії.

10. Сполука або фармацевтична композиція для застосування за п. 8 або п. 9, де розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії (зокрема, її негативних симптомів або залишкових симптомів), генералізованого тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), мігрені, поведінкових і психологічних симптомів деменції, епілепсії або судомних розладів, панічного розладу, змішаного тривожно-депресивного розладу та агорафобії.

11. Спосіб лікування або попередження розладу центральної нервової системи, вибраного з групи тривожних розладів, психотичних розладів, вибраних з групи, що складається з шизофренії, шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу, розладів особистості, розладів, пов'язаних зі вживанням хімічних речовин, розладів харчової поведінки, розладів настрою, мігрені, епілепсії або судомних розладів, розладів дитячого віку, когнітивних розладів, нейродегенерації, аутичних розладів, нейротоксичності та ішемії, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-4 або терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 5.

12. Спосіб за п. 11, де

психотичні розлади вибрані з групи шизофренії, шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу;

тривожні розлади вибрані з групи агорафобії, генералізованого тривожного розладу (GAD), змішаного тривожно-депресивного розладу, обсесивно-компульсивного розладу (OCD), панічного розладу, посттравматичного стресового розладу (PTSD), соціофобії та інших фобій;

- розлади особистості вибрані з групи обсесивно-компульсивного розладу особистості, суміжного розладу особистості та шизоїдного, шизотипового розладу;
- розлади, пов'язані зі зловживанням хімічними речовинами або вживанням хімічних речовин, вибрані з групи зловживання алкоголем, алкоголізму, алкогольної залежності, синдрому відміни
- 5 алкоголю, синдрому відміни алкоголю з делірієм, психотичного розладу, викликаного вживанням алкоголю, амфетамінової наркоманії, амфетамінової залежності, синдрому відміни амфетаміну, кокаїнової наркоманії, кокаїнової залежності, синдрому відміни кокаїну, нікотинової наркоманії, нікотинової залежності, синдрому відміни нікотину, опіоїдної залежності та синдрому відміни опіоїдів;
- 10 розлади харчової поведінки вибрані з групи нервової анорексії та нервової булімії;
- розлади настрою вибрані з групи біполярних розладів (I і II типу), циклотимічного розладу, депресії, дистимічного розладу, значного депресивного розладу, терапевтично резистентної депресії, біполярної депресії та розладу настрою, викликаного вживанням хімічних речовин;
- 15 епілепсія або судомні розлади вибрані з групи епілепсії з генералізованими безсудомними нападами, епілепсії з генералізованими судомними нападами, епілептичного статусу малих нападів, епілептичного статусу великих нападів, парціальної епілепсії з порушенням свідомості або без нього, дитячих судом, постійної парціальної епілепсії та інших форм епілепсії;
- когнітивні розлади вибрані з групи делірію, персистуючого делірію, викликаного вживанням хімічних речовин, деменції, деменції внаслідок захворювання, викликаного ВІЛ, деменції
- 20 внаслідок хвороби Хантінгтона, деменції внаслідок хвороби Паркінсона, деменції альцгеймерівського типу, поведінкових та психологічних симптомів деменції, персистуючої деменції, викликаного вживанням хімічних речовин, і помірного когнітивного порушення;
- аутичні розлади вибрані з аутизму та розладів аутистичного спектра, таких як синдром Аспергера.
- 25 13. Спосіб лікування або попередження розладу центральної нервової системи, вибраного з групи
- тривожних розладів, вибраних з групи агорафобії, генералізованого тривожного розладу, панічного розладу, соціального тривожного розладу (соціофобії) та панічної атаки;
- розладів шизофренічного спектра та інших психотичних розладів, вибраних з групи шизофренії,
- 30 шизоафективного розладу та шизофреноформного розладу;
- розладів особистості, вибраних з групи обсесивно-компульсивного розладу особистості, суміжного розладу особистості, шизоїдного розладу особистості та шизотипового розладу особистості;
- розладів, пов'язаних зі вживанням хімічних речовин, та адиктивних розладів, вибраних з групи
- 35 розладу, пов'язаного зі вживанням алкоголю, синдрому відміни алкоголю, розладу, пов'язаного зі вживанням опіоїдів, синдрому відміни опіоїдів, розладу, пов'язаного зі вживанням стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), синдрому відміни стимуляторів (хімічної речовини амфетамінового типу, кокаїну), розладу, пов'язаного зі вживанням тютюну, та синдрому відміни тютюну;
- 40 депресивних розладів, вибраних з групи значного депресивного розладу, персистуючого депресивного розладу (дистимії) та депресивного розладу, викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів;
- біполярних і споріднених їм розладів, вибраних з групи біполярного розладу I типу, біполярного розладу II типу, циклотимічного розладу, біполярного та спорідненого йому розладу,
- 45 викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів;
- обсесивно-компульсивного розладу;
- розладів, пов'язаних з травмами та стрес-факторами, вибраних з групи посттравматичного стресового розладу та гострого стресового розладу;
- розладів неврологічного розвитку, вибраних з групи розладу аутистичного спектра та синдрому
- 50 дефіциту уваги та гіперактивності;
- нейрокогнітивних розладів (NCD) (як важких, так і помірних), вибраних з групи делірію, делірію внаслідок інтоксикації хімічними речовинами, NCD внаслідок хвороби Альцгеймера, NCD внаслідок ВІЛ-інфекції, NCD внаслідок хвороби Хантінгтона, NCD внаслідок хвороби Паркінсона і NCD, викликаного вживанням хімічних речовин/лікарських препаратів; та
- 55 епілепсії або судомних розладів, вибраних з групи епілепсії з генералізованими безсудомними нападами, епілепсії з генералізованими судомними нападами, епілептичного статусу малих нападів, епілептичного статусу великих нападів, парціальної епілепсії з порушенням свідомості або без нього, дитячих судом, постійної парціальної епілепсії та інших форм епілепсії,

що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-3 або терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 4.

- 5 14. Спосіб за п. 12 або п. 13, де розлад центральної нервової системи вибраний з групи шизофренії (зокрема, її негативних симптомів або залишкових симптомів), генералізованого тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), мігрені, поведінкових і психологічних симптомів деменції, епілепсії або судомних розладів, панічного розладу, змішаного тривожно-депресивного розладу та агорафобії.

15. Продукт, який містить

- 10 (a) сполуку за будь-яким з пп. 1-4 та

(b) ортостеричний агоніст mGluR2,

як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування в лікуванні або попередженні розладу центральної нервової системи, вибраного з групи шизофренії (зокрема, її негативних симптомів або залишкових симптомів), генералізованого

- 15 тривожного розладу, біполярного розладу (I або II типу), мігрені, поведінкових і психологічних симптомів деменції, епілепсії або судомних розладів, панічного розладу, змішаного тривожно-депресивного розладу та агорафобії.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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