

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 025482

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

(21) Номер заявки
201590557

(22) Дата подачи заявки
2013.09.23

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛЭТИНИЛА

(31) 12186265.0

(32) 2012.09.27

(33) EP

(43) 2015.07.30

(86) PCT/EP2013/069674

(87) WO 2014/056710 2014.04.17

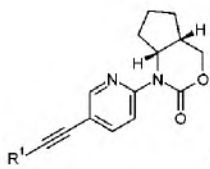
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Ешке Георг, Линдемманн Лотар,
Шгадлер Хайнц, Виейра Эрик (CH)

(74) Представитель:
Липатова И.И., Рыбаков В.М., Хмара
М.В., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г.,
Пантелеев А.С. (RU)

(56) WO-A1-2011128279

(57) Изобретение относится к этинилпроизводным формулы I



где R¹ представляет собой фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил или 2,5-дифторфенил; или к фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли, в энантиомерно чистом виде с абсолютной конфигурацией, как показано в формуле I. Соединения общей формулы I являются аллостерическими модуляторами метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGluR5), которые проявляют улучшенные биохимические, физико-химические и фармакодинамические свойства по сравнению с соединениями, известными из уровня техники.

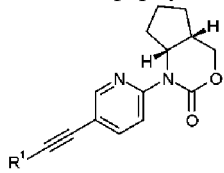
B1

025482

025482

B1

Изобретение относится к этинилпроизводным формулы I



где R¹ представляет собой фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил или 2,5-дифторфенил; или к фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, в энантимерно чистом виде с абсолютной конфигурацией, как показано в формуле I.

Неожиданно было обнаружено, что соединения общей формулы I являются аллостерическими модуляторами метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGluR5), которые проявляют улучшенные биохимические, физико-химические и фармакодинамические свойства по сравнению с соединениями, известными из уровня техники.

В центральной нервной системе (ЦНС) передача стимулов происходит в результате взаимодействия нейромедиатора, который посылается нейроном, с нейрорецептором.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге и играет уникальную роль в различных функциях центральной нервной системы (ЦНС). Глутаматзависимые стимулирующие рецепторы разделены на две основные группы. Первая основная группа, а именно ионотропные рецепторы, образует контролируемые лигандом ионные каналы. Метаботропные рецепторы глутамата (mGluR) относятся ко второй основной группе и, кроме того, относятся к семейству G-белок сопряженных рецепторов.

В настоящее время известно восемь различных членов этих mGluR и некоторые из них даже имеют подтипы. По их гомологии последовательностей, механизму передачи сигнала и селективности агонистов, эти восемь рецепторов могут быть подразделены на три подгруппы:

mGluR1 и mGluR5 принадлежат к группе I, mGluR2 и mGluR3 относятся к группе II, mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8 и относятся к группе III.

Лиганды метаботропных глутаматных рецепторов, принадлежащих к первой группе могут быть использованы для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических расстройств, таких как психозы, эпилепсия, шизофрения, болезнь Альцгеймера, когнитивные расстройства и нарушения памяти, а также хронической и острой боли.

В связи с этим, другими показаниями для лечения являются ограниченная функция мозга, вызванная операциями шунтирования или пересадки, плохое кровоснабжение головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, гипоксия, вызванная беременностью, остановка сердца и гипогликемия. Также состояниями для лечения являются ишемия, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), туберозный склероз (TSC), слабоумие, вызванное СПИДом, травмы глаз, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм или паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, а также состояния, которые ведут к глутамат-дефицитной функций, такие как, например, мышечные спазмы, судороги, мигрень, недержание мочи, никотиновая зависимость, опиатная зависимость, тревога, рвота, дискинезия и депрессии.

Расстройствами, опосредованными полностью или частично рецепторами mGluR5, являются, например, острые, травматические и хронические дегенеративные процессы в нервной системе, такие как болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, психические заболевания, такие как шизофрения и тревога, депрессия, боль и наркотическая зависимость (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

Новым направлением для разработки селективных модуляторов является идентификация соединений, которые действуют по аллостерическому механизму, модулируя рецептор путем связывания с сайтом, отличным от высоко консервативного ортостерического сайта связывания. Аллостерические модуляторы рецепторов mGluR5 появились в последнее время в качестве нового фармацевтического средства, предлагающего эту привлекательную альтернативу. Положительные аллостерические модуляторы были описаны, например, в WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199, WO 2005/044797 и, в частности, WO 2011/128279, а также в Molecular Pharmacology, 40, 333-336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 313, No. 1, 199-206, 2005; Nature, 480 (7375), 63-68, 2012;

Раскрытые в уровне техники модуляторы являются положительными аллостерическими модуляторами. Они представляют собой соединения, которые непосредственно не активируют рецепторы сами по себе, но значительно усиливают стимулированный агонистом ответ, увеличивая силу и максимум эффективности. Связывание этих соединений увеличивает средство агонистов глутаматных сайтов на их внеклеточном N-концевом связывающем сайте. Аллостерическая модуляция является, таким образом, привлекательным механизмом для расширения соответствующей физиологической активации рецептора. Существует нехватка избирательных аллостерических модуляторов рецепторов mGluR5. Обычные модуляторы mGluR5 рецепторов как правило не обладают безопасностью лекарственного средства, что приводит к большому количеству побочных эффектов лекарственного средства. Таким образом, существует потребность в соединениях, которые бы не обладали этими недостатками и которые были бы эффектив-

ными селективными аллостерическими модуляторами mGluR5 рецепторов. Настоящее изобретение решает эту задачу, как показано далее:

Сравнение соединений по настоящему изобретению и аналогичных соединений, известных из уровня техники

Структурно похожие соединения, известные из уровня техники, раскрыты в WO 2011128279 (= Ссылка 1, Hoffmann-La Roche) и наиболее близкие по структуре соединения этого патента (примеры 20, 72, 76, 79, 81 и 103) показаны для сравнения.

**Биологические и физико-химические анализы и данные
Анализ внутриклеточной мобилизации Ca^{2+}**

Получили моноклональную клеточную линию НЕК-293 стабильно трансфицированную cDNA, кодирующей рецепторы mGlu5a человека; для работы с положительными аллостерическими модуляторами (РАМ) mGlu5, отобрали клеточные линии с низким уровнем экспрессии и низкой конститутивной активностью рецепторов для того, чтобы дифференцировать активность агонистов от активности РАМ. Клетки культивировали согласно стандартным протоколам (Freshney, 2000) в среде Игла, модифицированной по Дульбекко с высоким содержанием глюкозы и добавлением 1 мМ глутамин, 10% (об./об.) инактивированной нагреванием бычьей сыворотки, пенициллин/стрептомицин, 50 мкг/мл гидромицина и 15 мкг/мл бластицидина (все реагенты для культивирования клеток и антибиотики были производства Invitrogen, Basel, Switzerland).

Приблизительно за 24 ч перед экспериментом, засеяли 5×10^4 клеток/лунка в покрытые поли-D-лизином черные с прозрачным дном 96-луночные планшеты. Клетки нанесли с 2.5 мкМ Fluo-4AM в буфере для нанесения (1xHBSS, 20 мМ HEPES) в течение 1 ч при 37°C и промыли 5 раз буфером для нанесения. Клетки перенесли в систему Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, France), и добавили 11 полулогарифмических разведений тестируемых соединений при 37°C и клетки инкубировали в течение 10-30 мин с онлайн записью флуоресценции. После этой преинкубационной стадии, к клеткам добавили агонист L-глутамат при концентрации, соответствующей EC_{20} (обычно около 80 мкМ) с онлайн записью флуоресценции; с целью посчитать дневные изменения в ответной реакции клеток, EC_{20} глутамата определили непосредственно перед каждым экспериментом посредством записи полной кривой доза-ответ для глутамата.

Ответы измеряли как пик увеличения флуоресценции минус базальный уровень (т.е. флуоресценция без добавления L-глутамата), нормализованный по максимальному стимулирующему эффекту, полученному с насыщающими концентрациями L-глутамата. Графики строили в процентах от максимальной стимуляции с использованием Xlfit, программы, строящей кривые, которая итеративно наносит точки данных с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта. Использованным уравнением одноточечного конкурентного анализа являлось $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, где y представляет собой % максимального стимулированного эффекта, A представляет собой минимум y, B представляет собой максимум y, C представляет собой EC_{50} , x представляет собой log 10 концентрации конкурирующего соединения и D представляет собой наклон кривой (коэффициент Хилла). Из этих кривых были рассчитаны EC_{50} (концентрация при которой достигалась половина максимальной стимуляции), коэффициент Хилла, а также максимальный ответ (=Эффективность) в % от максимального эффекта стимуляции, полученного посредством насыщающих концентраций L-глутамата. Положительные сигналы, полученные в течение преинкубации с РАМ тестовыми соединениями (т.е. до внесения EC_{20} концентрации L-глутамата) были индикативными для агонистической активности, отсутствие таких сигналов демонстрировало отсутствие агонистической активности. Снижение сигнала, наблюдаемое после внесения EC_{20} концентрации L-глутамата, было индикативным для ингибиторной активности тестового соединения.

В списке примеров ниже показаны соответствующие результаты для соединений, которые все обладают значениями $EC_{50} < 30$ нМ.

Анализ добавления глутатиона (GSH) после метаболической активации

Условия анализа для детекции конъюгатов глутатиона соответствуют методике, описанной у С.М. Dieckhaus и соавт. в Chem. Res. Toxicol., 18, 630-638(2005). Образцы, для которых масса ковалентного аддукта с реактивным метаболитом была ясно обнаружена, обозначены как FLAG (положительный). Соединения, для которых не было обнаружено аддукта, обозначены как NO FLAG (отрицательный).

Сравнение соединений по настоящему изобретению и референсных соединений примеров 20, 72, 76, 79, 81 и 103 из документа WO2011128279

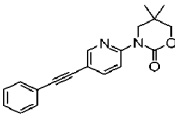
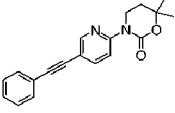
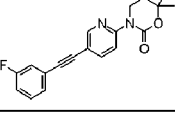
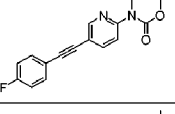
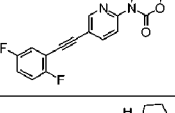
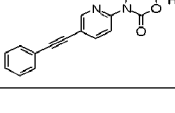
Все соединения настоящего изобретения обладают аналогичной эффективностью по сравнению с референсными соединениями. Кроме того, все они показывают максимальную эффективность значительно ниже 60% по сравнению с наиболее высокими значениями референсных соединений (выше 80%), которая является критерием по отношению к проблемам переносимости положительных аллостерических модуляторов mGluR5. Соединения с высокими значениями максимальной эффективности выше 60% проявляют тяжелый побочные эффекты, связанные с ЦНС, после перорального приема (конвульсии) в дозах, близких к таким, при которых наблюдается требуемый терапевтический эффект (узкое терапевтическое окно). Соединения с максимальной эффективностью ниже 60% хорошо переносятся при дозах,

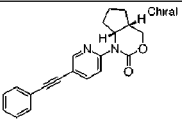
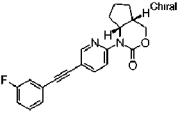
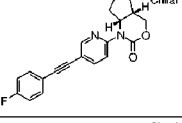
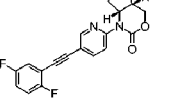
которые могут в 30-1000 раз выше, чем терапевтическая доза, при этом сохраняя свои требуемые терапевтические эффекты. В общем, соединения настоящего изобретения, таким образом, обладают очевидным преимуществом в отношении безопасности лекарственных средств, благодаря их значениям максимальной эффективности ниже 60%, которая коррелирует с отсутствием неблагоприятных тяжелых побочных эффектов на ЦНС по сравнению со структурно близкими соединениями предшествующего уровня техники. Неожиданно, некоторые из соединений по настоящему изобретению также показывают значительно лучшую растворимость по сравнению с референсными соединениями. Квалифицированным специалистам хорошо известно, что лучшая растворимость приводит к улучшению всасывания лекарственного препарата, а также более высоким значениям свободной фракции, что, в свою очередь, приводят к повышению доступности препаратов в отношении к своей цели. Это особенно касается препаратов, нацеленных на компартмент центральной нервной системы.

В заключение, соединения по настоящему изобретению не показывают реакцию с глутатионом после метаболической активации (GSH анализ). Реакция химически активных препаратов с белками (ковалентное связывание белка (CVB)) является нежелательным свойством с точки зрения безопасности лекарственных средств. Белки могут образовывать ковалентные аддукты с реактивными метаболитами молекул препаратов посредством их нуклеофильных аминокислотных боковых цепей (например, цистеин, серин, лизин и т.д.). Образование аддуктов препарат-белок может приводить к нежелательным реакциям иммунной системы, которая распознает ковалентно связанные белки как чужеродные. Такой иммунный ответ может привести к аллергическим реакциям различной интенсивности, называемых иммунная токсичность.

Анализ "золотого стандарта" CVB (ковалентного связывания), который обнаруживает образование ковалентных аддуктов посредством инкубации тестируемых соединений с микросомами печени человека (HLM) должен проводиться с ¹⁴C-меченым материала. Он не подходит для обычных целей скрининга. Анализ глутатиона после метаболической активации (см. описание анализа) является подходящим для рутинного скрининга, и соединения, которые показывают значительную активность в этом тесте, весьма вероятно покажут активность в анализе CVB. Приведенные выше данные показывают, что соединения по изобретению имеют гораздо меньшую склонность к образованию ковалентных аддуктов препарат-глутатион (NO FLAG), при том, что соответствующие референсные соединения образуют значительные количества глутатионовых конъюгатов (FLAG). В общем, соединения настоящего изобретения, таким образом, обладают явным преимуществом с точки зрения безопасности лекарственных средств в связи с их гораздо менее выраженной тенденцией к образованию реактивных метаболитов по сравнению со структурно похожими соединениями, известными из уровня техники.

Список примеров

Пр. №	Структура	Ес50 [нМ]	Эффективность [%]	GSH [HLM]
Реф. Пр. 20		27	135	н.д.
Реф. Пр. 72		10	86	FLAG
Реф. Пр. 76		13	124	FLAG
Реф. Пр. 79		22	85	FLAG
Реф. Пр. 81		12	95	FLAG
Реф. Пр. 103		27	123	FLAG

Пр. 1		22	38	NO FLAG
Пр. 2		10	43	NO FLAG
Пр. 3		10	40	NO FLAG
Пр. 4		15	35	No FLAG

Соединения формулы I отличаются наличием ценных терапевтических свойств. Они могут применяться для лечения или профилактики расстройств, связанных с аллостерическими модуляторами mGluR5 рецепторов.

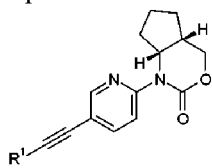
Наиболее предпочтительными показаниями для соединений, которые являются аллостерическими модуляторами, являются шизофрения и процессы познания.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям, к этим соединениям в качестве фармацевтически активных веществ, к способам их получения, а также к их применению для лечения или профилактики нарушений, ассоциированных с аллостерическими модуляторами mGluR5 рецепторов, таких как шизофрения и нарушение познавательной способности, а также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы I.

Следующие определения общих терминов, использующихся в данном описании, применяются независимо от того, используются ли термины по отдельности или в комбинации.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль" включает соли с неорганическими и органическими кислотами, такими как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.п.

Одним из воплощений настоящего изобретения являются соединения формулы I



где R¹ представляет собой фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил или 2,5-дифторфенил; или фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль, в энантимерно чистом виде с абсолютной конфигурацией, как показано в формуле I.

Соединения формулы I являются следующими:

(4aS,7aR)-1-(5-фенилэтинилпиридин-2-ил)гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он,

(4aS,7aR)-1-[5-(3-фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он,

(4aS,7aR)-1-(5-((4-фторфенил)этинил)пиридин-2-ил)гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2(1H)-он,

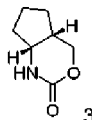
(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он.

Получение соединений формулы I по настоящему изобретению может проводиться последовательным или конвергентным синтезом. Синтезы соединений по изобретению показаны на приведенных ниже схемах 1-3. Навыки, необходимые для проведения реакций и очистки полученных продуктов, известны специалистам в данной области. Заместители и индексы, используемые в следующем описании методик, имеют значения, указанные здесь ранее.

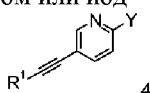
Соединения формулы I могут быть получены способами, приведенными ниже, способами, приведенными в примерах, или аналогичными способами. Подходящие условия реакции для отдельных стадий реакции известны специалисту в данной области. Последовательность реакций не ограничивается той, которая изображена на схемах, однако, в зависимости от исходных материалов и их реакционной способности, последовательность стадий реакции могут быть свободно изменены. Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, аналогичными способам, приведенным ниже, способами, описанными в ссылках, приведенных в описании или в примерах, или способами, известными в данной области техники.

Настоящие соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены способами, известными в уровне техники, например, различными вариантами способа, описанного ниже, который включает

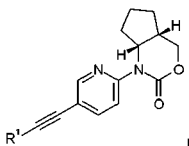
а) взаимодействие соединения формулы 3



где соединение формулы 3 представляет собой рацемическую смесь или находится в энантиомерно чистом виде, с подходящим арилацетиленовым соединением галопиридина формулы 4, где Y представляет собой галоген, предпочтительно фтор, бром или йод

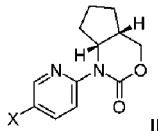


с образованием соединения формулы I в энантиомерно чистом виде или в виде рацемической смеси, где энантиомеры могут быть разделены с использованием способов известных квалифицированным специалистам,

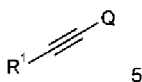


где заместители являются такими, как описано выше, или, если необходимо, конвертирование полученных соединений в фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли или посредством

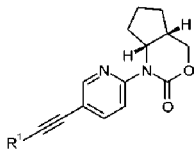
б) взаимодействия соединения формулы II в энантиомерно чистом виде или в виде рацемической смеси, где X представляет собой галоген, предпочтительно йод или бром



с ацетиленовым соединением формулы 5, где Q представляет собой водород или триалкилсилильную группу

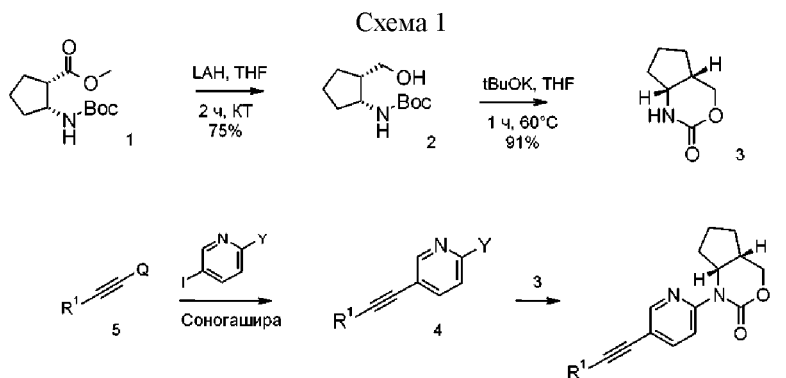


с образованием соединения формулы I в энантиомерно чистом виде или в виде рацемической смеси, которая может быть разделена с использованием способов, известных квалифицированным специалистам,



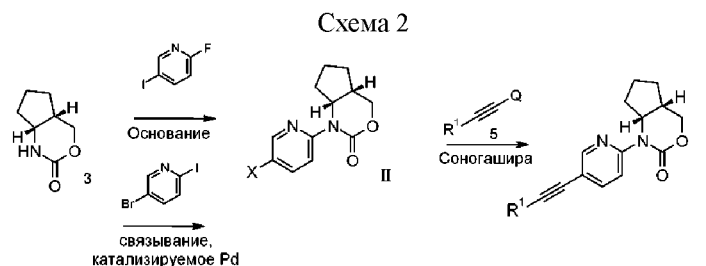
где заместители являются такими, как описано в п. I, или, если необходимо, конвертирование полученных соединений в фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Получение соединений формулы I дополнительно более подробно описано на схемах 1-3 и в примерах 1-4.

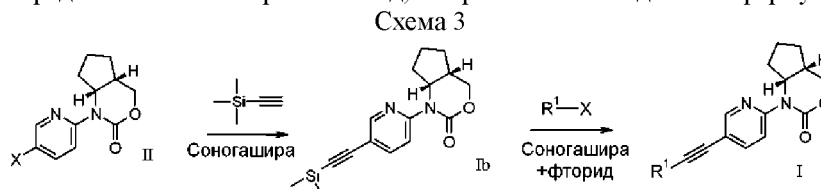


Соединение формулы 3 может быть получено с использованием в качестве исходного вещества рацемической или оптически чистой защищенной аминокислоты формулы I посредством восстановления с

алюмогидридом лития в ТГФ (THF) с образованием спирта 2, который затем циклизуют в щелочной среде с получением бициклического карбамата 3. Галопиридин-арилацетилен 4 синтезируют посредством связывания Соногаширы подходящего замещенного производного арилацетилена 5 (где Q представляет собой или отщепляемую *in-situ* защитную группу, такую как триалкилсилильная или диалкилсилильная группа, предпочтительно водород или триметилсилил) с, например, 2-фтор-5-йодпиридином или 2-бром-5-йодпиридином. Катализируемое основанием нуклеофильное замещение (например NaH/DMF; или Cs₂CO₃/Толуол) в случае, когда Y представляет собой фтор или при катализе палладием (Бухвальд), когда Y представляет собой бром, в присутствии бициклического карбамата 3 дает соединения формулы I (схема 1).



Альтернативно, взаимодействие карбамата 3 с дигалопиридином, таким как 2-фтор-5-йодпиридин или 2-йод-5-бромпиридин, с использованием условий, описанных выше, также может образовывать соединение формулы II, где X представляет собой йод или бром (схема 2). Соединение II затем взаимодействует с подходящим замещенным производным арилацетилена 5 в условиях катализируемого палладием связывания (реакция Соногаширы) с образованием соединений формулы I. Альтернативно, ацетиленовая часть может быть получена за две стадии посредством первоначального взаимодействия соединения II с частично защищенным соединением ацетилена, таким как, например, триметилсилилацетилен с получением промежуточного соединения формулы Ib с последующей реакцией Соногаширы (в присутствии фторида для отщепления *in-situ* силильной защитной группы) с подходящим замещенным арилгалогенидом, где X представляет собой бром или йод, с образованием соединения формулы I (схема 3).



В случае использования рацемического соединения 3, энантимеры могут быть разделены на любой данной стадии в течение синтеза соединений формулы I, с использованием методик, известных квалифицированным специалистам.

Предпочтительно, соединение формулы I, как описано выше, а также его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или профилактики психоза, эпилепсии, шизофрении, болезни Альцгеймера, когнитивных расстройств и нарушения памяти, хронической и острой боли, ограниченной функции мозга, вызванной шунтированием или пересадкой, плохого кровоснабжения головного мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, гипоксии, вызванной беременностью, остановки сердца и гипогликемии, ишемии, хореи Гентингтона, бокового амиотрофического склероза (ALS), слабоумия, вызванного СПИДом, травмы глаз, ретинопатии, идиопатического паркинсонизма или паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами, мышечных спазмов, конвульсий, мигрени, недержания мочи, желудочно-кишечные рефлюкс расстройства, повреждения печени или печеночная недостаточность, вызванные препаратами или заболеванием, синдрома Мартина-Белл, синдрома Дауна, аутизма, никотиновой зависимости, опиатной зависимости, тревоги, рвоты, дискинезии, пищевых расстройств, в частности, булимии или анорексии, и депрессий, особенно для лечения и профилактики острых и/или хронических неврологических расстройств, тревоги, лечения хронической и острой боли, недержания мочи и ожирения.

Предпочтительными показаниями являются шизофрения и когнитивные расстройства.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I, как описано выше, а также его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, предпочтительно для лечения и профилактики вышеупомянутых заболеваний.

Биологические анализ и данные

Анализ внутриклеточной мобилизации Ca²⁺

Анализ внутриклеточной мобилизации Ca²⁺, как описано выше, использовался для определения значений EC₅₀-

В списке примеров ниже показаны соответствующие результаты для соединений, которые все обладают значениями EC₅₀ меньшими или равными 22 нМ.

Список примеров

Пример	ЕС ₅₀ (нМ) mGlu5 PAM
1	22
2	10
3	10
4	15

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в качестве лекарственных средств, например в виде фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут быть введены перорально, например, в виде таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение также может быть осуществлено ректально, например, в форме суппозитория, или парентерально, например, в виде растворов для инъекций.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть переработаны с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для получения фармацевтических препаратов. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.п. могут быть использованы, например, в качестве таких носителей для таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п.; в зависимости от природы активного вещества никаких носителей, однако, обычно не требуется в случае мягких желатиновых капсул. Подходящими носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.п. Адьюванты, такие как спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п., могут быть использованы для водных инъекционных растворов на основе водорастворимых солей соединений формулы (I), но, как правило, не являются необходимыми. Подходящими носителями для суппозитория являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т.п.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

Как упоминалось ранее, лекарственные средства, содержащие соединение формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и терапевтически инертный эксципиент, также являются объектом настоящего изобретения, так же как и способ получения таких лекарственных средств, который включает приведение одного или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей и, при необходимости, одного или более других терапевтически ценных веществ в галену лекарственную форму вместе с одним или более терапевтически инертным носителем.

Как также упоминалось ранее, применение соединений формулы (I) для получения лекарственных средств для профилактики и/или лечения указанных выше заболеваний также является объектом настоящего изобретения.

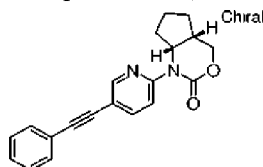
Дозировка может варьироваться в широких пределах и, конечно, должна соответствовать индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. В общем, эффективное дозирование для перорального или парентерального введения находится в интервале 0,01-20 мг/кг/день, дозировка 0,1-10 мг/кг/день является предпочтительной для всех описанных показаний. Суточная доза для взрослого человека весом 70 кг, соответственно, находится в интервале 0,7-1400 мг в день, предпочтительно между 7 и 700 мг в день.

Получение фармацевтических композиций, содержащих соединения по настоящему изобретению

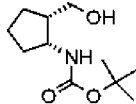
Таблетки следующего состава были получены обычным способом, мг/таблетка:

Активное вещество	100
Порошкообразная лактоза	95
Белый кукурузный крахмал	35
Поливинилпирролидон	8
Na-карбоксиметилцеллюлоза	10
Стеарат магния	2
Вес таблетки	<u>250</u>

Пример 1. (4aS,7aR)-1-(5-Фенилэтилпиридин-2-ил)гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он

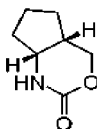


Стадия 1. ((1R,2S)-2-Гидроксиметилциклопентил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир



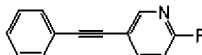
К хорошо перемешанной суспензии 0.94 г (24.7 ммоль, 2 экв.) LiAlH_4 в 30 мл ТГФ при 0°C добавили по каплям при 0°C раствор (1S,2R)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентанкарбоксилата (CAS: 592503-55-4) (3.0 г, 12.3 ммоль) (выделение газа, небольшая экзотермичность). Через 15 мин при 0°C реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охладил до 0°C добавили воду по каплям. Преципитированные неорганические соли отфильтровали через целит и промыли этилацетатом. Фильтрат эвапорировали и остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией 0% - 50% этилацетатом в градиенте гептана с получением 1.99 г (75%) соединения, указанного в заголовке, в виде кристаллического белого осадка, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2. (4aS,7aR)-Гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он



К раствору ((1R,2S)-2-гидроксиметилциклопентил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира (1.6 г, 7.43 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили трет-бутоксид калия (3.34 г, 29.7 ммоль, 4.0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч при 60°C реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и после обработки этилацетатом/водой, сушки и концентрирования под вакуумом, неочищенную смесь материала адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии на предварительно заполненной колонке с силикагелем (50 г, 50-100% градиент EtOAc в гептане) с получением 950 мг (91%) соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3. 2-Фтор-5-фенилэтинилпиридин

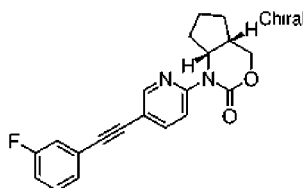


В 100 мл 2-горлышковую круглодонной колбе под аргоном растворили 2-фтор-5-йодпиридин (5.0 г, 22.4 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (30 мл). Через 5 мин при комнатной температуре добавили бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (944 мг, 1.35 ммоль, 0.06 экв.), триэтиламин (6.81 г, 9.32 мл, 67.3 ммоль, 3.0 экв.), фенилацетилен (2.75 г, 2.95 мл, 26.9 ммоль, 1.2 экв.) и йодид меди (I) (128 мг, 0.67 ммоль, 0.03 экв.). Коричневую суспензию охладил водой (экзотермичная) до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем добавили 200 мл диэтилового эфира, смесь отфильтровали, промыли эфиром и сконцентрировали под вакуумом с получением 5.7 г коричневого осадка, который адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии в 2 порциях на 100 г предварительно заполненной колонке с силикагелем, элюируя 0-10% градиентом этилацетата в гептане, с получением 3.99 г (91%) соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка, MS: $m/e = 198.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

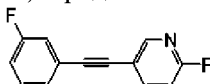
Стадия 4. (4aS,7aR)-1-(5-Фенилэтинилпиридин-2-ил)гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он

В 10 мл круглодонной колбе растворили (4aS,7aR)-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он (80 мг, 0.57 ммоль, 1.0 экв.) и 2-фтор-5-(фенилэтинил)пиридин (112 мг, 0.57 ммоль, 1.0 экв.) в 2 мл ДМФ. Добавили гидрид натрия (60% суспензия) (29.5 мг, 0.74 ммоль, 1.3 экв.) и коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь погасили водой и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили, отфильтровали и сконцентрировали. Неочищенное вещество очистили с помощью флеш-хроматографии на предварительно заполненной колонке с силикагелем, элюируя 0-50% градиентом этилацетата в гептане, с получением 42.5 мг соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного аморфного осадка, MS: $m/e = 319.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 2. (4aS,7aR)-1-[5-(3-Фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он



Стадия 1. 2-Фтор-5-(3-фторфенилэтинил)пиридин

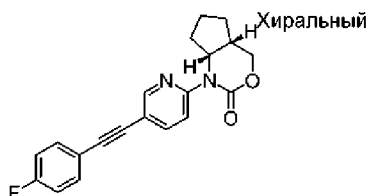


Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 3 с использованием 3-фторфенилацетилена вместо фенилацетилена с получением соединения, указанного в заголовке, в виде кристаллического белого осадка, MS: m/e = 216.2 (M+H⁺).

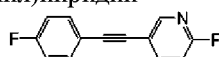
Стадия 2. (4aS,7aR)-1-[5-(3-Фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-1-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он

Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 4 с использованием (4aS,7aR)-гексагидроциклопента[d]-[1,3]оксазин-2-она (66 мг, 0.47 ммоль) (Пример 1, стадия 2) и 2-фтор-5-((3-фторфенил)этинил)пиридина (100 мг, 0.47 ммоль) с получением 48 мг (31%) соединения, указанного в заголовке, в виде свето-желтого аморфного осадка; MS: m/e = 337.3 (M+H⁺).

Пример 3. (4aS,7aR)-1-[5-(4-фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он



Стадия 1. 2-фтор-5-(4-фторфенилэтинил)пиридин

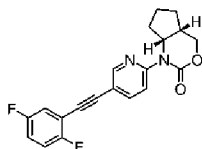


Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 3 с использованием 4-фторфенилацетилена вместо фенилацетилена с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка, MS: m/e = 216.2 (M+H⁺).

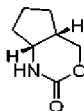
Стадия 2. (4aS,7aR)-1-[5-(3-Фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-1-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он.

Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 4 с использованием (4aS,7aR)-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-она (66 мг, 0.47 ммоль) (пример 1, стадия 2) и 2-фтор-5-((3-фторфенил)этинил)пиридина (100 мг, 0.47 ммоль) с получением 22 мг (14%) соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла; MS: m/e = 337.4 (M+H⁺).

Пример 4. (4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-1-гексагидроциклопента[d]-[1,3]оксазин-2-он

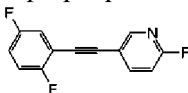


Стадия 1. (рац)-(4aSR,7aRS)-Гексагидроиндолизино[1,3-b]оксазин-2-он



Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с аналогичными методиками, описанными в примере 1, стадии 1 и 2, с использованием в качестве исходного вещества рацемического (1SR,2RS)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентанкарбоксилата (CAS: 164916-42-1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла; MS: m/e = 142.3 (M+H⁺).

Стадия 2. 5-(2,5-Дифторфенилэтинил)-2-фторпиридин



Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 3 с использованием 2,5-Дифторфенилацетилена вместо фенилацетилена с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого осадка, MS: m/e = 234.4 (M+H⁺).

Стадия 3. (рац)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-Дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-1-гексагидроиндолизино[1,3-b]оксазин-2-он.

Соединение, указанное в заголовке получили в соответствии с общим способом примера 1, стадия 4 с использованием (рац)-(4aSR,7aRS)-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-она (30 мг, 0.21 ммоль) (пример 4, стадия 2) и 5-(2,5-дифтор-фенилэтинил)-2-фтор-пиридина (50 мг, 0.21 ммоль) с получением 33 мг (43%) соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла; MS: m/e = 355.6 (M+H⁺).

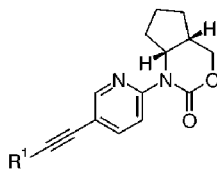
Стадия 4. (-)-(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-Дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-1-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он.

Рацемическую смесь (рац)-(+/-)-(рац)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-

гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-она (пример 1) (33 мг) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ: (Reprosil Chiral NR - 5×50 см, 20 мкм; 40% этанол/гептан, 35 мл/мин, 18 Бар). Получили (+)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он (15 мг) в виде светло-желтого масла, MS: m/e = 355.6 (M+H+) и (-)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]-гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он (14.9 мг) в виде светло-желтого масла, MS: m/e = 355.6 (M+H+).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Этинилпроизводные формулы I



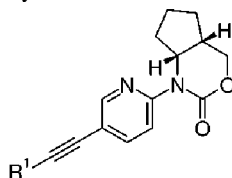
где R¹ представляет собой фенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил или 2,5-дифторфенил; или фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль в энантиомерно чистом виде.

2. Этинилпроизводные формулы I, где соединения представляют собой (4aS,7aR)-1-[5-(3-фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он, (4aS,7aR)-1-[5-(4-фторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он, (4aS,7aR)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он,

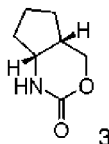
или

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-дифторфенилэтинил)пиридин-2-ил]гексагидроциклопента[d][1,3]оксазин-2-он.

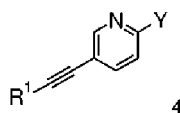
3. Способ получения соединения формулы I



включающий взаимодействие соединения формулы 3



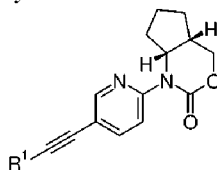
где соединение формулы 3 представляет собой рацемическую смесь или находится в энантиомерно чистом виде с арилацетиленовым соединением галопиридина формулы 4, где Y представляет собой галоген, выбранный из фтора, брома или йода



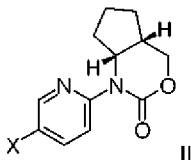
с образованием соединения формулы I в энантиомерно чистом виде или в виде рацемической смеси, из которой разделяют энантиомеры,

где R¹ определен в п.1, или, если необходимо, конвертирование полученных соединений в фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

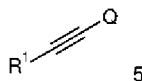
4. Способ получения соединения формулы I



включающий взаимодействие соединения формулы II в энантиомерно чистом виде или в виде рацемической смеси, где X представляет собой галоген, выбранный из йода или брома,



с ацетиленовым соединением формулы 5, где Q представляет собой водород или триалкилсилильную группу



с образованием соединения формулы I в энантимерно чистом виде или в виде рацемической смеси, из которой разделяют энантимеры,

где R¹ определен в п.1, или, если необходимо, конвертирование полученных соединений в фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

5. Применение соединения по любому из пп.1, 2 в качестве терапевтически активного вещества, модулирующего активность метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGluR5).

6. Фармацевтическая композиция для аллостерической модуляции mGluR5, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

7. Применение соединения по любому из пп.1, 2 в качестве лекарственного средства, модулирующего активность рецепторов mGluR5.

8. Применение соединения по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, связанных с аллостерическими модуляторами рецепторов mGluR5.

9. Применение по п.8 для лечения или профилактики шизофрении, когнитивных заболеваний, синдрома Мартина-Белл или аутизма.

10. Применение соединения по любому из пп.1, 2 для лечения или профилактики шизофрении, когнитивных заболеваний, синдрома Мартина-Белл или аутизма.

11. Способ лечения шизофрении, когнитивных заболеваний, синдрома Мартина-Белл или аутизма, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1, 2.

