



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 487/18 (2023.08); A61K 31/395 (2023.08); A61P 25/28 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2022128207, 31.10.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
31.10.2022Дата регистрации:  
21.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.10.2022

(45) Опубликовано: 21.12.2023 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

119234, Москва, ул. Ломоносовский проспект,  
27, строение 1, Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова, Фонд  
"Национальное интеллектуальное развитие"

(72) Автор(ы):

ВЕРЕМЕЕВА Полина Николаевна (RU),  
ГОЛУБЕВА Елена Андреевна (RU),  
ГРИГОРЬЕВ Владимир Викторович (RU),  
ЗАМОЙСКИЙ Владимир Лоллиевич (RU),  
ЛАВРОВ Мстислав Игоревич (RU),  
ПАЛЮЛИН Владимир Александрович  
(RU),  
РАДЧЕНКО Евгений Валерьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова" (МГУ)  
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Karlov  
D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin,  
V.A., Tricyclic derivatives of bispidine as AMPA  
receptor allosteric modulators, Mendeleev  
Commun., 29, 619-621, 2019. SU 1107541A1,  
20.10.1995. RU 2472793C1, 20.01.2013.

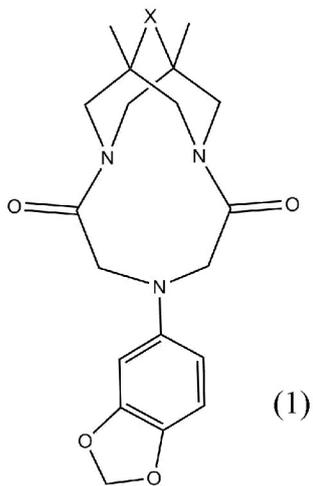
## (54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БИСПИДИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым трициклическим производным биспидина с фрагментом 1,3-бензодиоксола общей формулы (1), где X представляет собой C=O или CH<sub>2</sub>, к способу получения заявляемых соединений и их применению для лечения нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, опосредованных активностью глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа. Технический результат: получены новые производные биспидина с фрагментом 1,3-бензодиоксола, которые обладают свойствами модуляторов глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа. 5 н.п. ф-лы, 2 табл.,

7 пр., 1 ил.

RU 2810080 C1



RU 2810080 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/18* (2006.01)  
*A61K 31/395* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 487/18 (2023.08); A61K 31/395 (2023.08); A61P 25/28 (2023.08)*(21)(22) Application: **2022128207, 31.10.2022**(24) Effective date for property rights:  
**31.10.2022**Registration date:  
**21.12.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **31.10.2022**(45) Date of publication: **21.12.2023** Bull. № 36

Mail address:

119234, Moskva, ul. Lomonosovskij prospekt, 27,  
stroenie 1, Moskovskij gosudarstvennyj universitet  
imeni M.V. Lomonosova, Fond "Natsionalnoe  
intellektualnoe razvitie"

(72) Inventor(s):

**VEREMEEVA Polina Nikolaevna (RU),  
GOLUBEVA Elena Andreevna (RU),  
GRIGOREV Vladimir Viktorovich (RU),  
ZAMOJSKIJ Vladimir Lollievich (RU),  
LAVROV Mstislav Igorevich (RU),  
PALYULIN Vladimir Aleksandrovich (RU),  
RADCHENKO Evgenij Valerevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

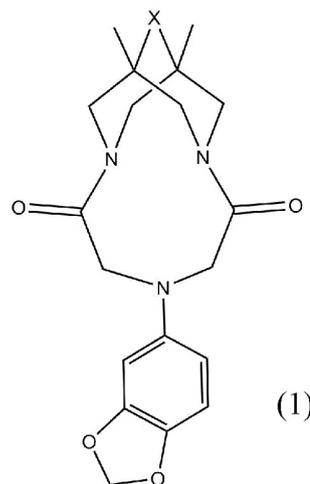
**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Moskovskij gosudarstvennyj  
universitet imeni M.V.Lomonosova" (MGU)  
(RU)**

(54) **TRICYCLIC BISPIDIN DERIVATIVES, METHOD OF THEIR PREPARATION AND USE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to new tricyclic bispidine derivatives with a 1,3-benzodioxole fragment of general formula (1), where X represents C=O or CH<sub>2</sub>, to a method of obtaining the claimed compounds and their use for the treatment of neurodegenerative and psychoneurological diseases mediated by the activity of AMPA subtype glutamate ionotropic receptor.



EFFECT: obtaining of new bispidine derivatives with a 1,3-benzodioxole fragment which have the properties of modulators of the AMPA subtype glutamate ionotropic receptor.

5 cl, 2 tbl, 7 ex, 1 dwg

**Область техники**

Изобретение относится к области органической химии, медицинской химии и фармакологии. Предлагаемые трициклические производные биспидина, обладающие модуляторной активностью по отношению к глутаматным ионотропным рецепторам АМРА-подтипа, могут найти применение в качестве лекарственных средств для лечения или существенной коррекции целого ряда серьезных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, таких как шизофрения, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мягкие когнитивные расстройства, возрастные нарушения когнитивных функций и памяти и др.

**Уровень техники**

Производные биспидина играют важную роль в живых организмах и обладают широким спектром биологической активности. Так, они являются блокаторами потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSCs), что обуславливает их антиаритмическое и анальгетическое действие [Ruenitz P.C., Mokler C.M. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1668-1671; Samhammer A., Holzgrabe U., Haller R. *Archiv der Pharmazie* 1989, 322, 551-555; Tinoush B., Shirdel I., Wink M. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 832; Gawali V.S., Simeonov S., Drescher M., Knott T., Scheel O., Kudolo J., Kählig H., Hoehenegg U., Roller A., Todt H., Maulide N. *ChemMedChem* 2017, 12, 1819-1822], а также обладают противораковой [Predebon M., Bond D., Brzozowski J., Jankowski H., Deane F., Tarleton M., Shaw A., McCluskey A., Bowyer M., Weidenhofer J., Scarlett C. *Molecules* 2019, 24, 524.] и другими типами активности. Фрагмент 1,3-бензодиоксола широко распространен в природных соединениях, преимущественно растительного происхождения, а также в синтетических биологически активных соединениях. Производные 1,3-бензодиоксола являются лигандами сигма-рецепторов, MCHR, AMPAR, EGFR, ET-рецепторов, а также тубулина и других молекулярных мишеней. Соединения на основе 1,3-бензодиоксола представляют интерес для создания лекарственных препаратов для терапии рака, ожирения, гипертензии, шизофрении, эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний [Lima, L. M. *Rev. Virtual Quim.* 2015, 7, 495-538].

Важно отметить, что терапевтическое значение имеют как отрицательные, так и положительные модуляторы АМРА-рецептора. Так, наиболее значимыми среди отрицательных модуляторов являются производные 2,3-бензодиазепина. Первым было открыто соединение GYKI 52466. В дальнейшем на его основе был разработан ряд аналогов, включая производные тиадиазола (GYKI47409). GYKI 53784 и GYKI53773 (Talampanel) проходят клинические испытания [Reuillon T., Ward S.E., Beswick P. *Comprehensive Medicinal Chemistry III.* 2017, 7, 447-480; Wang C., Han Y., Wu A., Sólyom S., Niu L. *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5, 138-147]. Среди положительных модуляторов можно отметить производные бензотиадиазинов (IDRA-21, циклотиазид и диазоксид) [Partin K.M. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015, 20, 46-53; Grove S.J.A., Jamieson C., Maclean J.K.F., Morrow J.A., Rankovic Z. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 7271-7279], производные биарилалкилсульфамидов (LY-404187 и LY451395) [Grove S.J.A., Jamieson C., Maclean J.K.F., Morrow J.A., Rankovic Z. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 7271-7279] и производные на основе трифторметилпиразолов [Pirotte B., Francotte P., Goffin E., Tullio P. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2013, 23, 615-628].

Наиболее близким к предлагаемому по технической сущности является соединение 6-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1<sup>3,11</sup>]тетрадекан-4,8,12-трион, представляющее собой производное биспидина с фрагментом (1,3-бензодиоксол-5-илметил)амин и являющееся отрицательным модулятором АМРА-рецептора [Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Karlov D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin, V.A. *Mendeleev Commun.* 2019, 29, 619-621]. Способ получения этого соединения

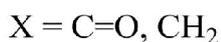
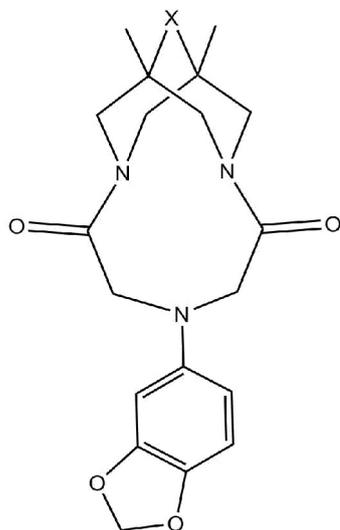
заключается в реакции алифатического нуклеофильного замещения между соответствующим дихлорпроизводным биспидина и (1,3-бензодиоксол-5-илметил) амином. Реакцию проводят в ацетонитриле при нагревании с добавлением  $K_2CO_3$  в качестве основания. Однако известные соединения имеют различную (как отрицательную

так и положительную) модулирующую активность по отношению к АМРА-рецептору. Технической проблемой, на решение которой направлено данное изобретение, является синтез новых соединений в качестве новых аллостерических модуляторов АМРА-рецептора, обладающих высокой степенью связывания.

#### Раскрытие изобретения

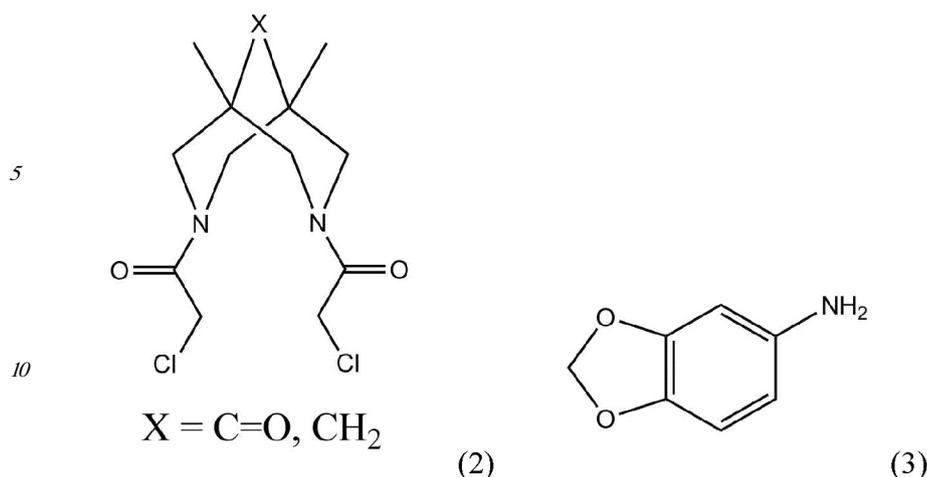
Техническим результатом заявляемого изобретения является синтез трициклических производных биспидина с фрагментом 1,3-бензодиоксила, обладающих положительным модулированием АМРА-рецептора не менее 50% (для соединения 1a) и отрицательным модулированием АМРА-рецептора не менее 40% (для соединения 1b).

Технический результат достигается новыми трициклическими производными биспидина с фрагментом 1,3-бензодиоксила общей формулы (1), проявляющими модуляторную активность по отношению к ионотропным глутаматным рецепторам АМРА-подтипа.



(1),

Также технический результат достигается способом получения трициклических производных биспидина формулы (1), заключающимся в синтезе, основанном на алифатическом нуклеофильном замещении атомов галогена в молекуле соответствующего дихлорпроизводного биспидина (2) 1,3-бензодиоксол-5-амином (3). Реакцию проводят при мольном соотношении реагентов  $1:1 \pm 0.3$  в органическом растворителе - DMF, взятом из расчета не менее 2.5 мл на 100 мг соединения формулы (2), при нагревании до  $75 \pm 20^\circ C$  с добавлением не менее 3 мольных эквивалентов  $K_2CO_3$  в качестве основания по отношению к соединению формулы (2).



15 Технический результат также достигается применением трициклических производных биспидаина формулы (1) в качестве модулятора глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа.

Также технический результат достигается фармацевтической композицией для лечения нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) и фармацевтически приемлемые добавки.

20 Технический результат также достигается способом лечения нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, опосредованных активностью глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа, включающим введение фармацевтической композиции с соединением формулы (1) в терапевтически эффективном количестве.

25 В данном изобретении путем замены фрагмента (1,3-бензодиоксол-5-илметил)амина на фрагмент 1,3-бензодиоксол-5-амина удалось изменить характер модуляции AMPA-рецептора на положительный, что крайне важно для терапевтического применения. Кроме того, было установлено, что инверсия физиологического эффекта может быть достигнута путем удаления кето-группы при сохранении заместителя при атоме N.

### 30 Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлено графическое представление динамики развития эпилепсии с использованием соединения 1b.

### Осуществление изобретения

35 Ниже представлено более подробное описание заявляемого изобретения. Настоящее изобретение может подвергаться различным изменениям и модификациям, понятным специалисту на основе прочтения данного описания. Такие изменения не ограничивают объем притязаний. Например, могут изменяться используемые растворители (DMF, ацетонитрил, NMP) и их количества, температура проведения реакций (55-95°C), методы очистки продуктов (перекристаллизация, колоночная хроматография) и способы получения исходных соединений.

40 Наиболее эффективный подход к трициклическим производным биспидаина основан на реакции двойного алифатического нуклеофильного замещения в дигалогенпроизводных биспидаина [Lavrov M.I., Karlov D.S., Palyulin V.A., Grigoriev V.V., Zamoyski V.L., Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V., Zapolskiy M.E. *Mendeleev Commun.*2018, 28, 311-313; Lavrov M.I., Stroganov O.V., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Zapolskiy M.E., Sysolyatin S.V., Malykhin V.V., Surmachev V.N., Palyulin V.A. *Mendeleev Commun.*2020, 30, 156-158; Zapolsky M.E., Zefirov N.S., Palyulin V.A., Lavrov M.I. US 9440985 B2. 2016; Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Karlov D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin, V.A. *Mendeleev*

*Commun.*2019, 29, 619-621; Churakov A.V., Dalinger A.I., Gudovannyu A.O., Kalinin M.A., Krut'ko D.P., Lyssenko K.A., Medved'ko A.V., Ponomarev K.Y., Suslov E.V., Vatsadze S.Z. *Molecules* 2022, 27, 430]. Недавно в нашей научной группе разработан новый метод синтеза таких дихлорпроизводных путем раскрытия соответствующих

5 диазаадамантанов, позволяющий получать исходные соединения для алифатического нуклеофильного замещения с высокими выходами в мягких условиях [Veremeeva P.N., Grishina I.V., Zaborova O.V., Averin A.D., Palyulin V.A. *Tetrahedron*2019, 75, 4444-4450].

Другой аспект изобретения представляет физиологическая активность этих соединений, подтвержденная в исследованиях *in vitro* и *in vivo* и проявляющаяся в способности в широком диапазоне концентраций вызывать аллостерическое модулирование AMPA-рецептора. Особенностью данного аспекта изобретения является то, что одно из настоящих соединений является положительным аллостерическим модулятором, а другое - отрицательным аллостерическим модулятором.

Интерес исследователей к одному из подтипов глутаматных рецепторов, рецепторам AMPA, значительно вырос после появления данных о механизмах действия ноотропных препаратов [I. Ito, S. Tanabe, A. Kohda, H. Sugiyama, *J. Physiol.*, 1990, 424, 533] и их способности к положительной аллостерической модуляции таких рецепторов [D. Bleakman, A. Alt, J.M. Witkin, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2004, 6, 117]. Это позволило говорить об обнаружении новой мишени и о возможности создания новых классов лекарственных средств для лечения или существенной коррекции целого ряда серьезных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний [M.J. O'Neill, D. Bleakman, D.M. Zimmerman, E.S Nisenbaum, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2004, 3, 181], таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мягкие когнитивные расстройства, возрастные нарушения когнитивных функций и памяти и др.

25 Важнейшим нейрофизиологическим аспектом действия положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) AMPA-рецепторов является так называемая синаптическая пластичность. Одно из ее следствий - эффект длительной потенциации, который рассматривают [F. Asztely, B. Gustafsson, *Mol. Neurobiol.* 1996, 12, 1] как один из основных механизмов нейрональной памяти. Этот феномен представляет собой эффект долговременной потенциации синаптического возбуждения, возникающий в ответ на высокочастотную стимуляцию пресинаптических волокон. Он может сохраняться в течение нескольких десятков минут, что позволило считать это явление возможным клеточным субстратом кодирования памяти.

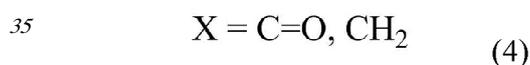
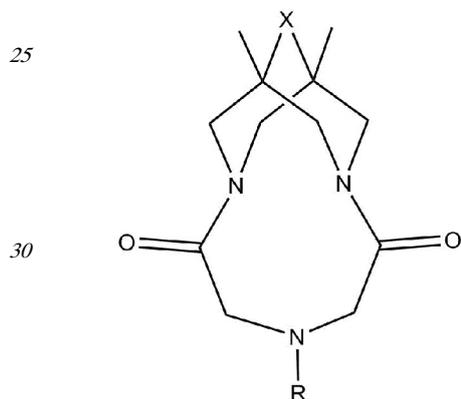
Кроме того, основой терапевтического потенциала ПАМ AMPA-рецепторов является их способность, вследствие деполяризации постсинаптической мембраны, значительно увеличивать экспрессию нейротрофических факторов - факторов роста нервной ткани NGF (nerve growth factor) и BDNF (brain-derived neurotrophic factor), [E. Dicou, C.M. Rangan, F. Guimiot, M. Spedding, P. Gressens, *Brain Res.*, 2003, 970, 221] что, в свою очередь, является основным механизмом регенерации нервной ткани.

40 Можно выделить еще одно терапевтическое направление, связанное с возможным использованием повышенной экспрессии нейротрофических факторов - поиск способов защиты нейронов от нейротоксического повреждения. Это особенно важно при лечении и профилактике нейродегенеративных заболеваний, так как было найдено [S.O. Bachurin, V.V. Grigoriev, E.Ph. Shevtsova, I.V. Koroleva, L.G. Dubova, E.G. Kireeva, *Exp. Gerontol.*, 2007, 42, 142], что нейротрофические факторы могут оказывать защитное действие от повреждений мозга, вызванных специфическими нейротоксинами. Учитывая нейротропные свойства ПАМ AMPA-рецепторов, были проведены эксперименты, которые выявили у них геронтопротекторное действие. В экспериментах *in vivo* и *in*

5 vitro [E.B. Bloss, R.G. Hunter, E.M. Waters, C. Munoz, K. Bernard, B.S. McEwen, *Exp. Neurol.*, 2008, 210, 109] была показана способность ПАМ предупреждать гибель нейронов у старых животных. По этой причине лекарственные вещества, действующие таким образом на АМРА-рецепторы, потенциально могут проявлять высокую эффективность в качестве нейропротекторных средств [R.D. Urniaz', K. Józ'wiak, *J. Chem. Inf. Model.*, 2013, 53, 1406].

10 Для отрицательных аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов известно их противосудорожное действие, основанное на подавлении передачи возбуждающих нервных сигналов [Reuillon T., Ward S.E., Beswick P. *Comprehensive Medicinal Chemistry II* 2017, 7, 447-480]. Разработаны соединения различных хемотипов с такой активностью; одно из них, перампанел, было выведено на рынок, некоторые другие находятся на поздних этапах клинических испытаний [Mattes H., Carcache D., Kalkman H.O., Koller M. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 5367-5382; Hanada T. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research* 2014, 7, 39-50]. Это доказывает высокую эффективность отрицательных аллостерических модуляторов АМРА-рецептора как потенциальных  
15 противозепилептических препаратов.

Термин «трициклические производные биспидина» обозначает 6-замещенные производные 1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1<sup>3,11</sup>]тетрадекан-4,8,12-триона или 1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1<sup>3,11</sup>]тетрадекан-4,8-диона общей формулы (4), где X может быть С=О или СН<sub>2</sub>, а R-любое при отсутствии противоречий с современными представлениями о химической науке. В частности, R--(1,3-бензодиоксол-5-ил).



Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы (1) и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых  
40 наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, набухающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых  
45 зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбит и эфиры сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов

может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами набухающих агентов, улучшителей смачивания и разбавителей являются крахмалы, связывающих средств - альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, внутривенные, интраназальные формы введения.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют, но не ограничивают данное изобретение. Целевые трициклические производные биспидина (1) получены по реакции алкилирования между соответствующим дихлорпроизводным биспидина (2) и 1,3-бензодиоксол-5-амином (3). Исходные дихлорпроизводные биспидина (2) и 1,3-бензодиоксол-5-амин (3) были получены известными из литературы способами [Veremeeva P.N., Grishina I.V., Zaborova O.V., Averin A.D., Palyulin V.A. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4444-4450; Clemo G.R., Weiss J. *J. Chem. Soc.* **1945**, 702-705; Ganton M.D., Kerr M.A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777-4779]. Стадия синтеза, на которую направлено данное изобретение, представляет собой двойное алифатическое нуклеофильное замещение атомов галогена в молекуле соответствующего дихлорпроизводного биспидина (2) 1,3-бензодиоксол-5-амином (3). Реакцию проводят при мольном соотношении реагентов 1:1±0.3 в DMF (не менее 2.5 мл на 100 мг 1,3-бензодиоксол-5-амин (3)) при нагревании до 75±20°C с добавлением не менее 3 мольных эквивалентов K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания.

Верхняя граница используемых реагентов и растворителей во всех случаях не ограничивается, т.к. избыток какого-либо реагента не уменьшает выходов реакций, однако при большом избытке может потребоваться дополнительная очистка продуктов реакций.

Схема синтеза новых трициклических производных биспидина (1), методики их получения, а также спектральные данные, физико-химические характеристики представлены ниже.

**Схема 1.** Схема синтеза новых трициклических производных биспидина (1).

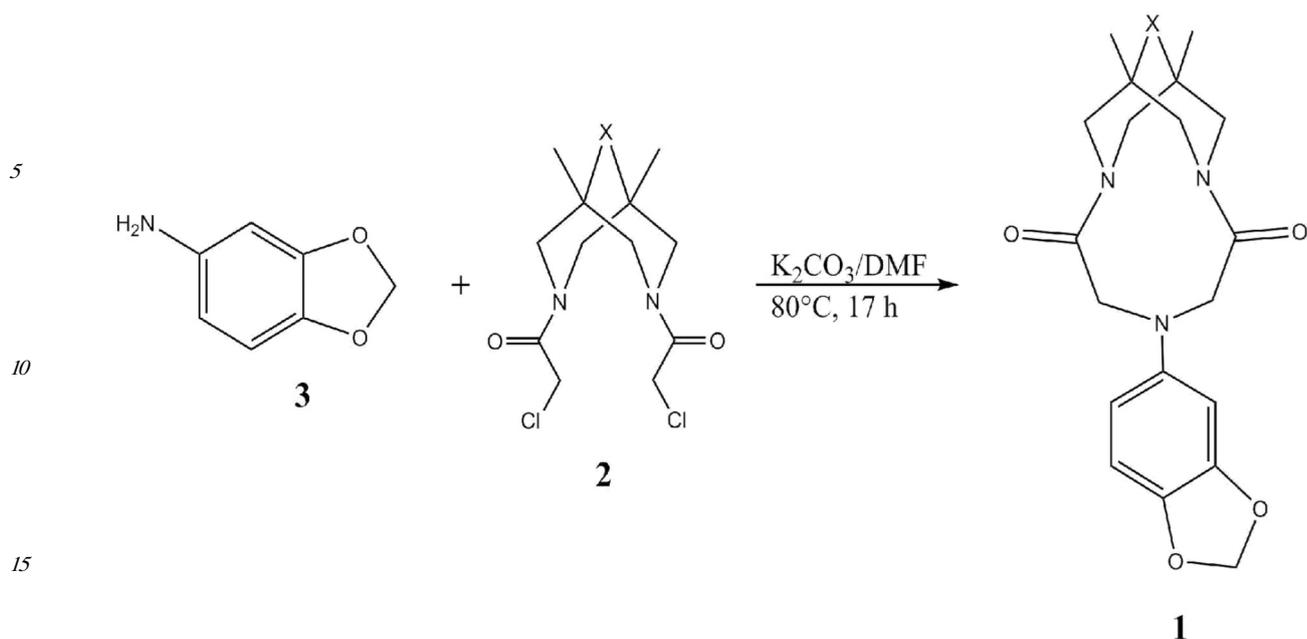


Таблица 1. Выходы новых трициклических производных биспидина (1).

Трициклические производные биспидина	X	Выход, %
1a	C=O	35
1b	CH <sub>2</sub>	28

Трициклические производные биспидина (1) получали по приведенной ниже методике.

Общая методика синтеза трициклических производных биспидина (1). К раствору соответствующего дихлорпроизводного (2) (1 экв.) и 1,3-бензодиоксол-5-амина (3) (1 экв.) в DMF добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) и перемешивали при температуре 80°C в течение 17 часов. После этого реакционную смесь отфильтровали, твердый остаток промыли DMF (контроль методом ТСХ). Фильтрат объединили и отогнали DMF при помощи масляного насоса. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (d=1.2 см, h=17 см, элюенты CHCl<sub>3</sub> и CHCl<sub>3</sub>/EtOH (50:1)).

Пример 1. 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло

[7.3.1.1<sup>3,11</sup>]тетрадекан-4,8,12-трион (1a)

Полученное вещество дополнительно очистили перекристаллизацией из ацетонитрила. Продукт представляет собой белые кристаллы. Выход составил 35% от теоретического. T<sub>пл</sub>=135.8-137.1°C. R<sub>f</sub>=0.27 в системе CHCl<sub>3</sub>/EtOH (20:1).

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.06 (д, 6H), 2.84 (д, 2H, <sup>2</sup>J=13.5 Гц), 3.22 (д, 2H, <sup>2</sup>J=13.5 Гц), 3.85 (д, 2H, <sup>2</sup>J=14.7 Гц), 4.20 (д, 2H, <sup>2</sup>J=14.7 Гц), 4.99 (м, 4H), 5.99 (с, 2H), 6.56 (дд, 1H, <sup>3</sup>J=8.3 Гц, <sup>4</sup>J=2.3 Гц), 6.69 (д, 1H, <sup>4</sup>J=2.3 Гц), 6.80 (д, 1H, <sup>3</sup>J=8.3 Гц).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100.6 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.70, 15.81, 44.98, 45.66, 54.07, 55.35, 60.24, 101.04, 101.16, 108.37, 111.61, 143.82, 144.50, 148.42, 167.28, 210.28.

HRMS (ESI), m/z 386.1710 (расчет C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>, m/z: 386.1710).

Пример 2. 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло

[7.3.1.1<sup>3,11</sup>]тетрадекан-4,8-дион (1b)

Полученное вещество растворяли в этилацетате и высаживали н-гексаном. Продукт представляет собой белые кристаллы. Выход составил 28% от теоретического. T<sub>пл</sub>=

130.2-133.6°C.  $R_f=0.23$  в системе  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (20:1).

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.88 (д, 6H), 1.48 (с, 2H), 2.48 (д, 2H,  $J_2=13.0$  Гц), 2.86 (д, 2H,  $^2J=12.9$  Гц), 3.72 (д, 2H,  $^2J=14.2$  Гц), 4.11 (д, 2H,  $^2J=14.2$  Гц), 4.50 (д, 2H,  $^2J=12.9$  Гц), 4.62 (д, 2H,  $^2J=13.0$  Гц), 5.95 (с, 2H), 6.52 (д, 1H,  $^3J=8.3$  Гц), 6.67 (с, 1H), 6.76 (д, 1H,  $^3J=8.3$  Гц).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.45, 23.83, 28.86, 29.30, 48.52, 52.35, 54.33, 60.20, 100.91, 101.02, 108.24, 111.28, 143.26, 144.89, 148.23, 167.03.

HRMS (ESI),  $m/z$  372.1911 (расчет  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$ : 372.1918).

**Метод *in vitro* оценки модулирующих AMPA-рецепторы свойств соединений, позволяющих им влиять на глутаматергическую медиаторную систему ЦНС.**

Эксперименты по оценке действия заявляемых соединений (веществ) на AMPA-рецепторы проводили электрофизиологическим методом patch clamp на свежеизолированных нейронах Пуркинье, выделенных из мозжечков крыс линии Wistar возраста 12-15 дней. Для выделения использовали модифицированный метод. Срезы мозжечка толщиной 400-600 мкм помещались в термостатируемую камеру объемом 10 мл. Раствор для выделения имел следующий состав (в mM): NaCl 150.0, KCl 5.0,  $\text{CaCl}_2$  2.0,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  2.0, HEPES 10.0, глюкоза 15.0, pH 7.42. Срезы инкубировались в этом растворе в течение 60 минут, после чего этот раствор заменяли аналогичным раствором, содержащим проназу (2 мг/мл) и коллагеназу (1 мг/мл), и инкубировали в течение 70 минут. После отмывки первоначальным раствором в течение 20 минут срезы помещались в чашку Петри и разъединялись механическим способом при помощи пастеровской пипетки. Растворы непрерывно продувались 100%  $\text{O}_2$  при  $t^\circ$  34°C. Нейроны Пуркинье помещались в рабочую камеру объемом 0.6 мл. Рабочий раствор имел состав (в mM): NaCl 150.0, KCl 5.0,  $\text{CaCl}_2$  2.6,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  2.0, HEPES 10.0, глюкоза 15.0, pH 7.36.

Трансмембранные токи индуцировали активацией AMPA-рецепторов раствором их частичного агониста каиновой кислоты (КК) методом быстрой суперфузии, путем добавления 30 мкл КК-содержащего буфера (с концентрацией КК от  $10^{-6}$  до  $10^{-4}$  М) к стандартному отмывочному буферу. Каиновая кислота является агонистом AMPA-рецепторов и используется для изучения свойств AMPA-рецепторов, поскольку сама AMPA вызывает слишком сильную десенситизацию рецепторов и в таких экспериментах не используется. Аппликацию контрольного раствора и раствора исследуемого соединения в каждой концентрации повторяли трижды. Регистрацию трансмембранных токов проводили с использованием боросиликатных микроэлектродов (2.5-5.5 МΩ) в конфигурации whole-cell при помощи прибора EPC-9 (НЕКА, Germany). Обработку данных производили в программе Pulfite (НЕКА, Germany).

Аппликация КК вызывает в нейронах Пуркинье трансмембранные входящие токи. Добавление в перфузируемый раствор соединений формулы (1) вызывает изменение амплитуды токов. Это изменение зависит от соединения, от его концентрации, от времени, прошедшего после начала аппликации вещества.

Пример 3. Соединение 1a демонстрирует положительную модуляцию AMPA рецептора с максимальным эффектом при концентрации 1 нМ (увеличение тока на  $62 \pm 6\%$ ). Соединение 1a в концентрации  $10^{-12}$  М вызывает увеличение каинат-вызванных токов на 7-15%, в концентрации  $10^{-11}$  М - на 36-46%, в концентрации  $10^{-10}$  М - на 47-

57%, в концентрации  $10^{-9}$  М - на 56-68%, в концентрации  $10^{-8}$  М - на 43-53%, в концентрации  $10^{-7}$  М - на 31-39%, в концентрации  $10^{-6}$  М - на 7-13%. Отмывка в течение 3-5 минут возвращает амплитуду ответов к контрольному значению.

Пример 4. Соединение **1b** демонстрирует отрицательную модуляцию АМРА рецептора с максимальным эффектом при концентрации 1 мкМ (блокада тока на  $41 \pm 6\%$ ).

Соединение **1b** в концентрации  $10^{-12}$  М вызывает блокаду каинат-вызванных токов на 8-14%, в концентрации  $10^{-11}$  М - на 10-16%, в концентрации  $10^{-10}$  М - на 12-20%, в концентрации  $10^{-9}$  М - на 21-29%, в концентрации  $10^{-8}$  М - на 27-37%, в концентрации  $10^{-7}$  М - на 33-45%, в концентрации  $10^{-6}$  М - на 35-47%. Отмывка в течение 3-5 минут возвращает амплитуду ответов к контрольному значению.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Концентрация	$10^{-12}$ М	$10^{-11}$ М	$10^{-10}$ М	$10^{-9}$ М	$10^{-8}$ М	$10^{-7}$ М	$10^{-6}$ М
1a	111 $\pm$ 4%	141 $\pm$ 5%	152 $\pm$ 5%	162 $\pm$ 6%	148 $\pm$ 5%	135 $\pm$ 4%	110 $\pm$ 3%
1b	89 $\pm$ 3%	87 $\pm$ 3%	84 $\pm$ 4%	75 $\pm$ 4%	68 $\pm$ 5%	61 $\pm$ 6%	59 $\pm$ 6%

Как видно из представленной таблицы, соединения общей формулы (1) обладают свойствами модулировать токи, вызываемые активацией АМРА-рецепторов.

*Метод in vivo исследования фармакодинамики соединений на модели эпилепсии у мышей.*

Для постановки модели эпилепсии мышам вводили внутривентриально пентилентетразол 35 мг/кг каждые полчаса в концентрации 2 мг/мл в стерильном 0.9% (масс./об.) NaCl до достижения летальности всех мышей. Соединение **1b** вводили за полчаса до индукции эпилепсии в дозе: 0.01 мг/кг, 0.1 мг/кг и 1 мг/кг. Далее наблюдали за поведением животных в течение 30 минут после каждого введения пентилентетразола. Обращали внимание на любые легкие припадки или изменения поведения у животных после 30-минутного периода наблюдения. Кроме того, измеряли продолжительность каждого наблюдаемого приступа, поскольку изменения продолжительности приступа зависят от их тяжести. Одним из важных критериев является задержка до первого приступа после инъекции пентилентетразола. Мониторинг частоты, продолжительности и латентности приступов имеет решающее значение для любых молекулярных исследований после приступов. В качестве препарата сравнения использовали известный противозипилептический препарат - вальпроевую кислоту.

Пример 5. Соединение **1b** в дозе 0,01 мг/кг после первых двух инъекций показывает противозипилептическую активность даже более значимую, чем вальпроевая кислота.

Графическое представление динамики развития тяжести эпилепсии с использованием соединения **1b** представлено на фиг. 1.

Как это обычно принято в медицине, соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления фармацевтических композиций, составляющих соответственно следующий аспект изобретения.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению готовится с помощью общепринятых в данной области техники приемов и включает фармакологически эффективное количество активного агента, представляющего соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль (называемые далее "активное соединение"), составляющее обычно от 1 до 30 вес.%, в сочетании с одной или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными добавками, такими как разбавители, связующие,

разрыхляющие агенты, адсорбенты, ароматизирующие вещества, вкусовые агенты. В соответствии с известными методами фармацевтические композиции могут быть представлены различными жидкими или твердыми формами.

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в том числе: в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солиобилизаторы, стабилизаторы.

Композиции, как правило, получают с помощью стандартных процедур, предусматривающих смешение активного соединения с жидким или тонко измельченным твердым носителем.

Композиции согласно изобретению в форме таблеток содержат от 1 до 30% активного соединения и наполнитель(и) или носитель(и). В качестве таковых для таблеток применяются: а) разбавители: свекловичный сахар, лактоза, глюкоза, натрия хлорид, сорбит, маннит, гликоль, фосфат кальция двузамещенный; б) связующие вещества: алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон; в) разрыхлители: декстроза, агар, альгиновая кислота или ее соли, крахмал, твин.

Пример 6.

100 мг таблетки, содержащие по 1 мг соединения 1a

Соединение 1a	1 мг
Лактоза	54.0 мг
Альгиновая кислота	20.0 мг
Лимонная кислота	5.0 мг
Трагакант	20.0 мг

Таблетка может быть сформирована посредством прессовки или формовки активного ингредиента с одним или более дополнительными ингредиентами.

Получение прессованных таблеток осуществляется на специальной установке. Активный ингредиент в свободной форме, такой, как порошок или гранулы, в количестве 10 г (количество вещества, необходимое для получения 10000 таблеток) перемешивается со связующим веществом - трагакантом (200 г), смешивается с разбавителем - лактозой (540 г), в смесь добавляется разрыхляющее вещество - альгиновая кислота (200 г) и вкусовая добавка и консервант - лимонная кислота (50 г).

Для желатиновых капсул используются дополнительно красители и стабилизаторы. В качестве красителей используются: тартразин, индиго; в качестве стабилизаторов могут быть представлены: натрия метабисульфит, натрия бензоат. Предлагаемые желатиновые капсулы содержат от 0.5 до 20 % активного ингредиента.

Пример 7.

500 мг капсулы, содержащие по 2.5 мг соединения 1a

Соединение 1a	2.5 мг
Глицерин	100.0 мг
Сахарный сироп	337.5 мг
Мятное масло	40.0 мг
Натрия бензоат	10.0 мг
Аскорбиновая кислота	5.0 мг
Тартразин	5.0 мг

25 г активного вещества (соединения **1a**) (количество, необходимое для приготовления 10000 капсул) тонко измельчают и смешивают в смесителе с глицерином (1000 г) и сахарным сиропом (3375 г). После перемешивания в смесь добавляют мятное масло (400 г), бензоат натрия (100 г), аскорбиновую кислоту (50 г) и тартразин (50 г).

5 Желатиновые капсулы готовят капельным методом. Этот метод позволяет осуществлять одновременное капельное дозирование раствора лекарственного вещества и нагретой желатиновой массы (900 г желатина) в охлажденное вазелиновое масло. В результате образуются бесшовные шарообразные желатиновые капсулы, заполненные лекарственной смесью, полностью готовые к употреблению, содержащие 2.5 мг  
10 активного вещества.

Инъекционные формы композиции предпочтительно представляют собой изотонические растворы или суспензии. Вышеуказанные формы могут стерилизоваться и содержать добавки, такие как консерванты: натрия метабисульфит, бензойная кислота, натрия бензоат, смесь метилпарабена и пропилпарабена; стабилизаторы: абрикосовая  
15 и аравийская камедь, декстрин, крахмальный клейстер, метилцеллюлоза, твин; соли, регулирующие осмотическое давление (хлорид натрия), или буферы. Кроме того, они могут содержать другие терапевтически полезные вещества.

Пример 8.

2 мл ампулы, содержащие по 2 мг соединения **1a**

20

Соединение <b>1a</b>	2.0 мг
Натрия хлорид 0.9% раствор	1.6 мл
Бензойная кислота	10.0 мг
Метилцеллюлоза	10.0 мг
Мятное масло	0.4 мл

25

Для приготовления инъекционных форм активное соединение **1a** (2 г; количество, необходимое для изготовления 1000 ампул) тонко измельчают и смешивают в смесителе с мятным маслом (400 мл), затем добавляют метилцеллюлозу (10 г), смешивают с 0,9% раствором хлорида натрия (1600 мл) и добавляют бензойную кислоту (10 г). Полученный  
30 раствор фасуют в ампулы по 2 мл и стерилизуют паром в течение 30 мин.

35

Следующий аспект изобретения составляет способ воздействия на АМРА рецепторы введением эффективного количества соединения общей формулы (1).

35

Назначаемая для приема доза активного компонента (соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемых солей) варьирует в зависимости от многих факторов, таких как возраст, пол, вес пациента, симптомы и тяжесть заболевания, конкретно  
40 назначаемое соединение, способ приема, форма препарата, в виде которой назначается активное соединение.

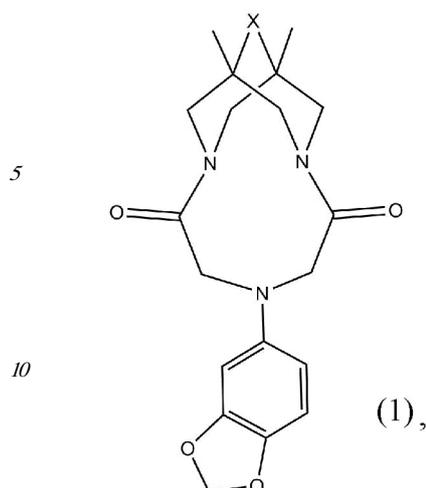
45

Обычно, общая назначаемая доза составляет от 1 до 20 мг в день. Общая доза может быть разделена на несколько доз, например, для приема от 1 до 4 раз в день. При  
40 оральном назначении интервал общих доз активного вещества составляет от 1 до 20 мг в день, предпочтительно, от 1 до 10 мг. При парентеральном приеме интервал назначаемых доз составляет от 5 до 20 мг в день, предпочтительно, от 5 до 10 мг, а при внутривенных инъекциях - от 0.5 до 5.0 мг в день, предпочтительно, от 0.5 до 2.5 мг. Точная доза может быть выбрана лечащим врачом.

45

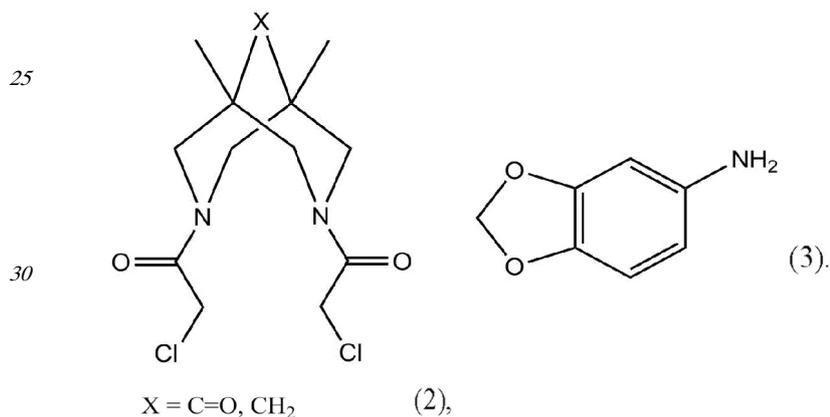
(57) Формула изобретения

1. Трициклические производные биспидина общей формулы (1)



где X представляет собой C=O или CH<sub>2</sub>.

- 15 2. Способ получения трициклических производных биспида по п. 1, характеризующийся тем, что проводят двойное алифатическое нуклеофильное замещение атомов галогена в молекуле соответствующего дихлорпроизводного биспида формулы (2) 1,3-бензодиоксол-5-амином формулы (3), при этом реакцию проводят при мольном соотношении соединений (2) и (3) 1:1±0.3 в DMF, взятом в количестве не менее 2.5 мл на 100 мг соединения формулы (3), при нагревании до 75±20°C с добавлением не менее 3 мольных эквивалентов K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> по отношению к соединению формулы (2) в качестве основания
- 20
- 25

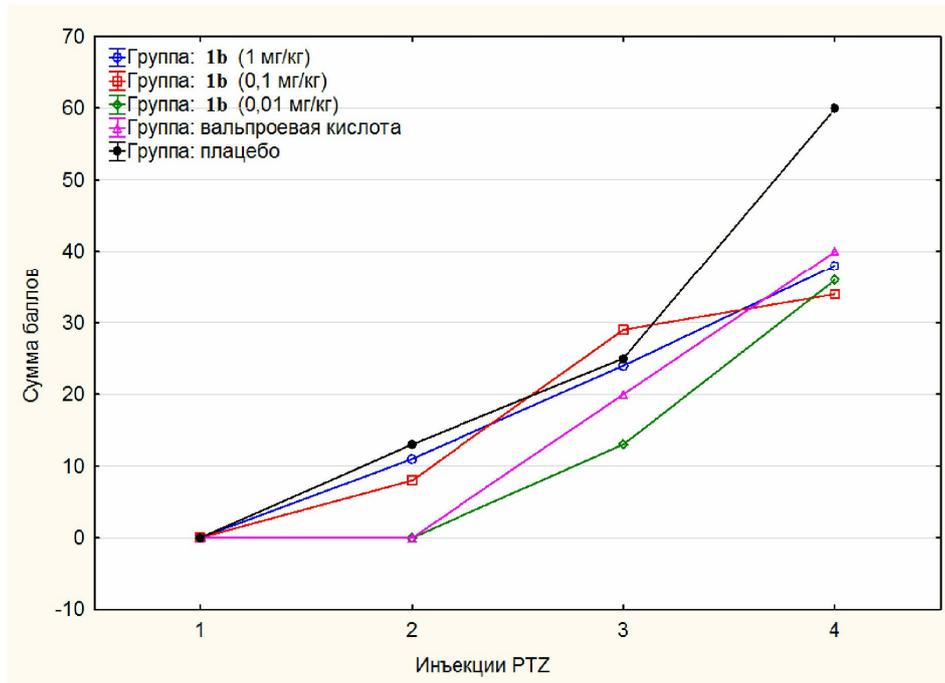


- 35 3. Применение трициклического производного биспида по п.1 в качестве модулятора глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа.

4. Фармацевтическая композиция для терапии нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, опосредованных активностью глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) по п.1и фармацевтически приемлемые добавки.
- 40

5. Способ терапии нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, опосредованных активностью глутаматного ионотропного рецептора AMPA-подтипа, заключающийся во введении фармацевтической композиции по п. 4 в терапевтически эффективном количестве.

45



Фиг. 1