

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201890419 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.07.31

(51) Int. Cl. C07C 235/06 (2006.01)  
A61K 31/16 (2006.01)  
A61P 25/32 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2016.08.03

(54) ОТСЕЛЕКТИРОВАННЫЙ АМИД  $\gamma$ -ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

(31) 102015000041820

(32) 2015.08.04

(33) IT

(86) PCT/EP2016/068517

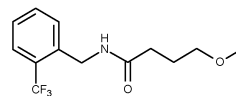
(87) WO 2017/021438 2017.02.09

(71) Заявитель:  
ЛАБОРАТОРИО ФАРМАЧЕУТИКО  
С.Т. С.Р.Л. (IT)

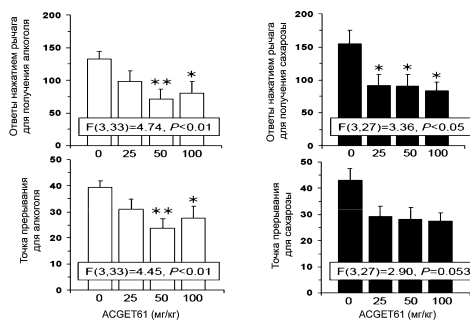
(72) Изобретатель:  
Каччалья Роберто, Локе Антонелла  
(IT)

(74) Представитель:  
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к отселектированному амиду  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты формулы (I), способу его производства и применению. Изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество отселектированного соединения изобретения для применения в предупреждении или лечении наркотической зависимости, в особенности, злоупотребления алкоголем или алкогольной зависимости.



Формула I



201890419

A1

A1

201890419

## ОТСЕЛЕКТИРОВАННЫЙ АМИД $\gamma$ -ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к отселектированному амиду  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты, способу его производства и применениям.

Настоящее изобретение берет свое начало в области лекарственных препаратов против наркотической зависимости, в особенности, в области лекарственных препаратов для лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDs).

Предшествующий уровень техники

Гамма-гидроксимасляная кислота или GHB представляет собой эндогенную составляющую мозга млекопитающих, где она играет роль нейротрансммиттера и нейромодулятора.

GHB в настоящее время применяют для лечения алкогольной зависимости, в особенности, для снижения или предотвращения симптомов абстинентного алкогольного синдрома и частоты рецидивов.

Как правило, для фармакологического применения GHB вводят в форме его натриевой соли, известной как оксидат натрия.

Фармакокинетический профиль оксидата натрия характеризуется некоторыми неудовлетворительными аспектами, включая низкую биодоступность (примерно 30%) и быстрым выведением. Фактически, хотя оксидат натрия быстро абсорбируется после перорального введения, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 30-45 минут, он также быстро выводится, с очень коротким периодом полувыведения (примерно 30 минут). Эта последняя фармакокинетическая характеристика требует частоты введения, соответствующей 3 раза в день, для получения удовлетворительного терапевтического результата.

Короткий период полувыведения этого препарата представляет собой серьезный недостаток, поскольку это значительно затрудняет соблюдение пациентом режима и схемы лечения и, следовательно, снижает терапевтические результаты.

Таким образом, существует общая потребность в дополнительных лекарственных средствах, предназначенных для лечения AUDs, и в лекарственном средстве с более выгодным фармакокинетическим профилем в отношении оксидата натрия.

Одна из общих целей настоящего изобретения заключается в обеспечении нового безопасного и эффективного лекарственного средства для лечения AUDs.

Конкретная цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединения

для лечения алкоголизма или злоупотребления алкоголем, имеющего улучшенную активность относительно соединения 4-метокси-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-бутанамид, раскрытого в WO 98/06690 A1.

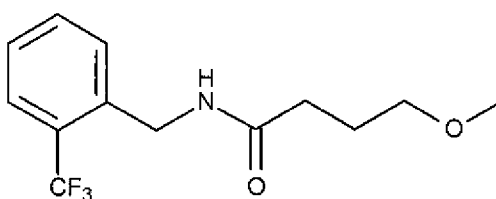
#### Сущность изобретения

Авторы изобретения теперь обнаружили, что отселектированный амид  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты обладает неожиданно более высокой эффективностью, относительно известных соединений, в предотвращении и лечении алкогольной и/или наркотической зависимости.

Также было обнаружено, что отселектированное соединение изобретения имеет более длительную продолжительность действия, чем GHB и его соли.

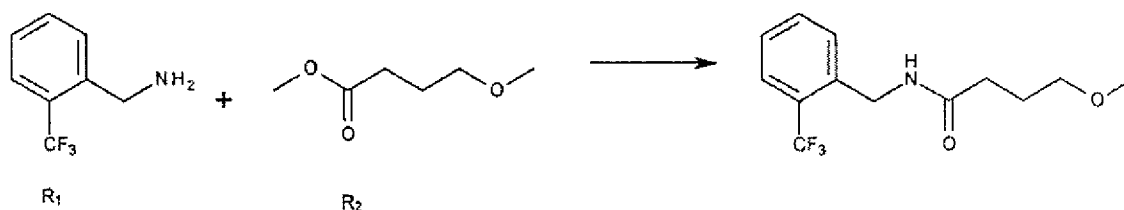
Соединение изобретения находит применение в области медицины, в особенности, в лечении зависимости от психотропных веществ и/или в лечении алкоголизма и абстинентного алкогольного синдрома.

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение обеспечивает отселектированное соединение, имеющее следующую формулу (I)



#### Формула (I)

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу получения соединения указанной выше формулы (I), указанный способ включает стадию взаимодействия соединения, имеющего формулу R1, с метил-4-метоксибутиратом, имеющим формулу R2, в соответствии со следующей схемой реакции



#### Формула (I)

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), как показана выше, в лечении расстройств ЦНС и/или зависимости от этанола или лечении алкоголизма, в целом.

В соответствии с еще одним дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к композиции, включающей соединение формулы (I), как показана выше, и, по

меньшей мере, физиологически приемлемый носитель.

Признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего подробного описания и из примеров, обеспечиваемых в качестве иллюстративных и не ограничивающих способ, и из сопровождающих фигур 1-7.

#### Краткое описание чертежей

Фигура 1 показывает гистограммы, иллюстрирующие эффекты соединения формулы (I), обозначенного как ACGET61, на потребление алкоголя крысами sP, содержащимися в режиме 2 бутылки со свободным выбором.

Фигура 2 показывает гистограммы, иллюстрирующие эффекты ACGET61 на оперант FR4 самостоятельного введения алкоголя крысами sP.

Фигура 3 показывает гистограммы, иллюстрирующие эффекты ACGET61 на оперант PR самостоятельного введения алкоголя крысами sP.

Фигуры 4 и 5 показывают гистограммы, иллюстрирующие  $K^+$ -вызванное высвобождение глутамата в срезах гиппокампа.

Фигура 6 показывает эффекты ACGET61 на жизнеспособность клеток в культурах клеток гиппокампа, подвергнутых воздействию этанола (EtOH; 75 mM, 4 дня).

Фигура 7 показывает эффекты ACGET61 на продукцию АФК в культурах клеток гиппокампа, подвергнутых воздействию этанола (EtOH; 75 mM, 4 дня).

#### Осуществление изобретения

Авторы изобретения обнаружили, что отселектированный амид  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты, имеющий формулу (I), как показано ниже в данном документе, действует как эффективный отрицательный модулятор метаботропного глутаматного рецептора подтипа 5 (mGluR5) и специфически полезен в лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

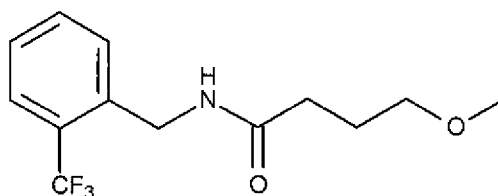
Кроме того, заявитель неожиданно обнаружил, что, соединение изобретения формулы (I), имеет улучшенный антиалкогольный профиль по отношению к его позиционным изомерам, таким как GET 73.

Механизм действия соединения формулы (I) изобретения основан на сложной модуляции, нацеленной на метаботропный рецептор глутамата группы I, подтипа 5 (mGluR5). Это класс рецепторов ЦНС имеющих фармакологическую значимость. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что очень малые структурные модификации данного соединения могут резко повлиять как на эффективность, так и на тип модуляции вышеуказанных рецепторов (Melancon et al., 2012).

Экспериментальные данные показывают, что соединение формулы (I) изобретения обладает высокой специфичностью к рецепторам группы I, подтипа 5 (mGluR5). Эта

специфичность лежит в основе его нейрофармакологических свойств, таких как способность уменьшать потребление/поступление алкоголя в разных доклинических моделях и способность воздействовать на глутаматную нейротрансмиссию посредством модуляции mGluR5. Кроме того, соединение изобретения оказывает нейропротекторное действие.

Таким образом, в соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение, имеющее следующую формулу (I)



Формула I

Соединение формулы (I), при сравнении с известным амидом  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты GET 73, демонстрирует более продолжительное действие по снижению потребления алкоголя (24 ч. против 3 ч.), эффективность в нескольких моделях оперантов с самостоятельным приемом алкоголя (смотри, таблицу 1), и более высокую эффективность в ингибировании SHPG-индуцированного увеличения глутамата в срезах гиппокампа (300 пМ против 500 нМ). Кроме того, соединение изобретения обладает большей эффективностью в защите нейронов гиппокампа от повреждения, вызванного хроническом воздействием алкоголя (0,1 против 1 мкМ), при сравнении с известными амидами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

В основе данных улучшенных эффектов и действий соединений изобретения лежит модуляция целевых метаботропных глутаматных рецепторов группы I, подтипа 5 (mGluRs5). Данные рецепторы принадлежат к семейству C сопряженных с G-белками рецепторов (GPCRs). Они характеризуются семью трансмембранными (7<sup>TM</sup>)  $\alpha$ -спиральными доменами, соединенными с большим двудольным внеклеточным аминоконцевым доменом. Сайт ортостерического связывания содержится во внеклеточном домене, в то время как в настоящее время известные аллостерические сайты связывания находятся в домене 7<sup>TM</sup>.

Семейство mgluR включает восемь типов рецепторов, разделенных на три группы (группа I, II и III), в зависимости от их структуры, предпочтительных механизмов передачи сигналов и фармакологических свойств (Schoepp et al., 1999).

Рецепторы группы I (mGluR1 и mGluR5) сопряжены с G $\alpha$ q, что приводит к стимуляции фосфолипазы C и к увеличению уровня внутриклеточного кальция и инозитолфосфата. mGluR5 вовлечены в широкий спектр неврологических и/или

психических расстройств, включая зависимость.

Было показано, что в ЦНС, mGluR5 экспрессируется, в основном, в коре головного мозга, гиппокампе, прилежащем ядре и дорсолатеральном отделе стриатума, областях мозга, о которых известно, что они вовлечены в эмоциональные и мотивационные ответы, память и когнитивную функцию.

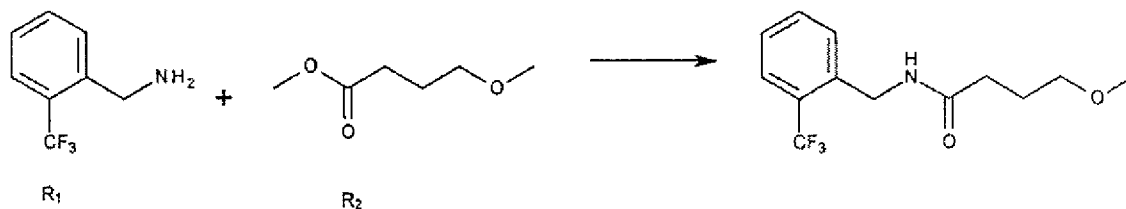
В отношении алкогольной зависимости, экспериментальные данные указывают на важность рецепторов mglu5 в потенцировании действия алкоголя и побудительных свойствах и восстановлении поведения, направленного на поиск алкоголя. Кроме того, показано, что отрицательные аллостерические модуляторы (NAMs) рецептора mglu5, такие как МРЕР и МТЕР, были эффективны в снижении тяги к алкоголю и рецидивирующего поведения.

На основании этих результатов, широко принято представление о том, что рецептор mGluR5 представляет собой ценную мишень для разработки новых лекарственных средств, направленных на лечение расстройств, связанных с употреблением алкоголя (Olive, 2009). Наконец, оказалось, что МРЕР и МТЕР обладают нейропротекторными свойствами, обеспечивая дополнительную поддержку разработке лекарственного средства, потенциально способного противодействовать пагубным последствиям, оказываемым алкоголем на функцию и целостность ЦНС.

Противоалкогольный профиль соединения по формуле (I) доказан экспериментами, приведенными в примере 2, которые были проведены на устоявшихся животных моделях, применяемых для оценки различных аспектов приема алкоголя, злоупотребления и зависимости.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), включающему стадию:

взаимодействия соединения, имеющего формулу R1, с метил-4-метоксибутиратом, имеющим формулу R2, в соответствии со следующей схемой реакции



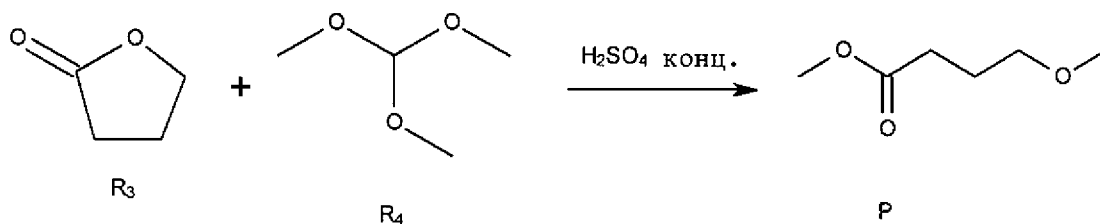
Формула (I)

В определенных воплощениях вышеуказанную реакцию проводили в присутствии катализатора, в особенности,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , как правило, в количестве от 1:5 до 1:20 относительно количества R1. Предпочтительно, катализатор, в особенности,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  добавляли в количестве от 8 до 12% по массе относительно массы реагента R1.

В некоторых воплощениях способа реагенты R1 и R2 эквимоларны.

В определенных воплощениях реакцию проводили при нагревании, например, в температурном диапазоне от 120 до 170°C, предпочтительно, от 140° до 160°C.

В соответствии с некоторыми воплощениями метил-4-метоксибутират R2 получают взаимодействием  $\gamma$ -бутиролактона R3 с метил-ортоформиатом R4, как правило, в кислой среде, предпочтительно, применяя серную кислоту и метанол в качестве растворителя в соответствии со следующей схемой реакции:



В дополнительном аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), или к ее фармацевтически приемлемой или пригодной к употреблению в пищу соли и фармацевтически приемлемым или пригодным к употреблению в пищу носителям и/или вспомогательным веществам.

Как применен в настоящем документе, термин «соль» относится к любой соли соединения в соответствии с настоящим изобретением, полученной из неорганической или органической кислоты или основания и внутренней соли. Как правило, такие соли имеют физиологически приемлемый анион или катион.

Соединение формулы (I) может находиться в кристаллической форме. В определенных воплощениях, кристаллические формы соединения формулы (I) представляют собой полиморфы.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I), как показана выше, и, по меньшей мере, физиологически приемлемый носитель.

Как правило, композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой соединение формулы (I) присутствует в терапевтически эффективном количестве.

Соединение формулы (I) может быть введено отдельно или в комбинации с одним или несколькими активными ингредиентами, таким как дополнительные амиды  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты, в особенности, в лечении наркотической зависимости или алкоголизма или для применения в снижении хроническая потребность в алкоголе и привычки употреблять алкогольные напитки или в абстинентном синдроме.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения включают любые композиции, изготовленные путем смешивания соединения настоящего изобретения и

фармацевтически приемлемого носителя. Такие композиции пригодны для фармацевтического применения у животных или людей.

Фармацевтическая композиция необязательно может содержать другие активные ингредиенты. Термин «носитель» относится к наполнителю, эксципиенту, разбавителю или адьюванту, с которым вводят терапевтический или активный ингредиент. Любой носитель и/или эксципиент, пригодный для получения формы лекарственного препарата, желательной для введения, рассматривают для применения с соединениями, раскрытыми в настоящем документе.

Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы лекарственного препарата, желательной для введения, например, пероральной или парентеральной (включая внутривенное введение).

При получении композиций для пероральной лекарственной формы, можно применять любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае жидких пероральных лекарственных препаратов; таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие средства и т.п. в случае твердых пероральных лекарственных препаратов, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные лекарственных препараты предпочтительнее жидких препаратов.

В определенных воплощениях, соединения настоящего изобретения могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с подходящим фармацевтическим носителем и/или вспомогательным веществом в соответствии с общепринятыми способами получения фармацевтических композиций.

Композиции включают композиции, пригодные для парентерального введения, включая подкожное, внутримышечное и внутривенное, назальное, ректальное, местное или пероральное введение.

Подходящий способ введения в любом конкретном случае будет частично зависеть от природы и тяжести состояний, подвергаемых лечению, и от природы активного ингредиента. Пероральный путь представляет собой типичный способ введения. Композиции могут быть удобно представлены в стандартной дозированной форме и получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Предпочтительные композиции включают композиции, пригодные для перорального введения. Пероральные композиции могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области

фармации.

Фармацевтические композиции в твердой форме могут быть в виде таблеток, пилюль, капсул, порошков, суппозиториев и могут представлять собой композиции с пролонгированным высвобождением.

При желании, таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных водных или неводных методик. В определенных воплощениях, такие композиции и лекарственные препараты могут содержать, по меньшей мере, 0,5, или 1 процент активного соединения. Процентное содержание активного соединения в данных композициях может, конечно, изменяться, и может быть удобно, чтобы оно было равно от 1 до 60%, 5 до 50%, 10 до 30 процент от массы стандартной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что достигается терапевтически активная доза. Активные соединения также можно вводить интраназально, в виде, например, жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. также могут содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательным веществам, такие как дикальция фосфат; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, кроме материалов указанного выше типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Могут присутствовать различные другие материалы в качестве покрытий или для модификации физической формы дозированной лекарственной формы. Например, таблетки может быть покрыто шеллаком, сахаром или и тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Во избежание разрушения при прохождении через верхнюю часть желудочно-кишечного тракта, композиция может представлять собой лекарственный препарат с энтеросолюбильным покрытием.

Композиции для местного применения включают, без ограничений, мази, кремы, лосьоны, растворы, пасты, гели, карандаши, липосомы, наночастицы, пластыри, бинты и раневые повязки. В определенных воплощениях, композиция для местного применения содержит усилитель проникновения.

Введение композиций выполняют в соответствии с протоколом и в дозе, достаточной для снижения зависимости от наркотиков или потребления алкоголя.

В определенных воплощениях фармацевтическая композиция изобретения

содержит от 5% до 50% по массе, предпочтительно, от 10 до 30% по массе соединения формулы (I) относительно общей массы композиции.

В некоторых воплощениях, в фармацевтических композициях настоящего изобретения активное вещество или активные вещества, как правило, составлены в виде единиц дозирования. Единица дозирования может содержать от 1 до 2000 мг, от 10 до 1000 мг, в особенности, от 50 до 500 мг соединения по формуле (I) на единицу дозирования для ежедневного введения.

Что касается композиций по отношению к любому типу путей введения, то способы и композиции для введения лекарственных препаратов раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Gennaro et al. Eds., Mack Publishing Co., 1985, и Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20th Edition, 2000, Williams & Wilkins PA, USA, и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005; и в Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005, которые включены в настоящий документ в качестве отсылок.

При применении в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, соединение настоящего изобретения и другой активный ингредиент могут быть применены в более низких дозах, по сравнению с ситуацией, когда каждый применяют по отдельности.

Предпочтительная фармацевтическая композиция представляет собой композицию в форме для ежедневного перорального введения активного соединения в соответствии с изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, которую следует вводить, как правило, один раз в день, или в определенных условиях дважды или несколько раз в день.

В соответствии с другим своим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с некоторыми воплощениями, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I) для применения в лечении заболеваний или расстройств, связанных с зависимостью от наркотиков или алкоголя.

В соответствии с некоторыми воплощениями, соединение формулы (I) применяют в лечении заболевания ЦНС и/или в лечении наркотической, алкогольной зависимостей.

В некоторых воплощениях, соединение формулы (I) применяют в лечении одного или нескольких заболеваний или расстройств ЦНС, выбираемого из каталепсии, нарколепсии, бессонницы, синдрома обструктивного апноэ во сне, депрессии, тревожности, бессонницы, связанной с шизофренией, чрезмерной седацией,

эссенциального тремора, синдрома хронической усталости, хронической бессонницы и нейропротекции от вредных веществ.

В соответствии с предпочтительным воплощением, соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция, содержащая такое соединение (I) в качестве активного ингредиента, предназначено для применения в предупреждении или лечении алкоголизма, форм зависимости от алкоголя, злоупотребления алкоголем, пьянства, абстинентного синдрома.

Как правило, соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество такого соединения (I) в качестве активного ингредиента, может быть применена для предотвращения рецидива у зависимых от алкоголя субъектов, преодоления периодов абстиненции от приема алкоголя, ограничения количества алкоголя, поглощаемого субъектом и/или для того, чтобы мотивировать субъекта изменить свое поведение в отношении приема алкоголя.

Следует понимать, что все аспекты идентифицированы как предпочтительные и полезные для производного изобретения, которые следует рассматривать как аналогично предпочтительные и полезные также и для способа производства, фармацевтических композиций и соответствующих применений.

В соответствии с дополнительным аспектом изобретение обеспечивает способ предупреждения или лечения наркотической зависимости, злоупотребления алкоголем, расстройств, связанных с употреблением алкоголя, как описаны выше в настоящем документе, указанный способ, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение (I).

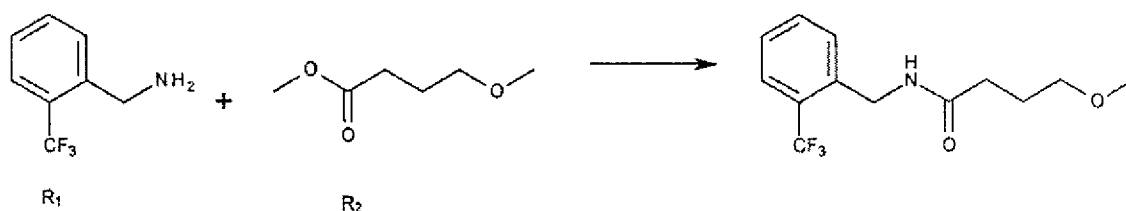
В дополнительном аспекте, настоящее изобретение также относится к комбинированной терапии или лечению с применением соединения формулы (I) или содержащей их фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях, соединения формулы (I) и их фармацевтические композиции и способы их введения, полезны при лечении наркотической зависимости или алкоголизма, при введении в комбинации с другими фармакологическими средствами или активными ингредиентами.

Следующие примеры обеспечены для иллюстративных и не ограничивающих целей.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1

Получение соединения формулы (I) (называемого ACGET61)



Формула (I)

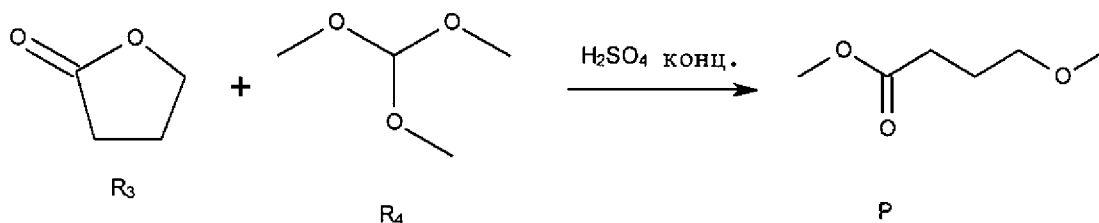
В круглодонную колбу, снабженную эффективным конденсатором и магнитной мешалкой, добавляли  $R_1$  (MW: 175,088; 4,43 г) и  $R_2$  (MW:132,16; 3,347 г) в молярном отношении 1:1. Затем добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (443 мг) в качестве катализатора (10% по массе по отношению к  $R_1$ ). Смесь нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 45 ч, и она приобретала глубокий зеленый/темно-фиолетовый цвет. Исчезновение реагента контролировали с помощью ТСХ ( $\text{AcOEt}$ :гексан 1:2), применяя нингидрин в качестве детектирующего средства (готовили растворением 200 мг нингидрина в 150 мл  $\text{EtOH}$ ).

После того как реагент полностью исчезал, реакционную смесь охлаждали и остаток растворяли в DCM, промывали три раза 3 н  $\text{HCl}$ , затем водой до нейтрального pH.

Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с градиентом  $\text{AcOEt}$ :гексан (от 1:10 до 1:1).

Чистый продукт (ACGET61, MW 275,11) получали в виде белого/светло-розового твердого вещества с высвобождением 64%.

#### Синтез метил-4-метоксибутирата (реагент $R_2$ )



В круглодонной колбе, снабженной эффективным конденсатором и магнитной мешалкой, замешивали  $\gamma$ -бутиролактон  $R_3$  (MW: 86,06; 1 экв.;  $d = 1,12$ ), триметилортоформиат  $R_4$  (MW:106,12; 1,9 экв.;  $d = 0,97$ ) и концентрированную серную кислоту (1мл на 10 мл  $\gamma$ -бутиролактона  $R_3$ ) в  $\text{MeOH}$  (4 мл на г  $\gamma$ -бутиролактона  $R_3$ ). Смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 26 ч при перемешивании. Исчезновение реагента контролировали с помощью ТСХ ( $\text{AcOEt}$ :гексан 1:1), применяя раствор Панкальди в качестве детектирующего средства, (готовили растворением 25 г молибдата аммония и 5 г сульфата церия в 450 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 50 мл концентрированной серной кислоты).

После завершения реакции, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{AcOEt}$  и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH}=8$ .

Неочищенное светло-желтое масло перегоняли при пониженном давлении (ВР:163-

164°C, p: 760 Torr).

Чистый продукт (P, MW:132,16) получали в виде бесцветного масла с высвобождением 80%.

#### Пример 2

Антиалкогольный профиль соединения формулы (I) (называемого ACGET 61) в сардинских крысах, предпочитающих алкоголь (sP)

Антиалкогольный профиль ACGET61 у сардинских крыс, предпочитающих алкоголь (sP)

Сардинские, предпочитающие алкоголь (sP), крысы представляют собой одну из немногих линий крыс, селективно разводимых во всем мире из-за высокого предпочтения этанола и его потребления (Colombo et al., 2006) и применяемых в различных экспериментальных процедурах, утвержденных для оценки различных аспектов употребления алкоголя. Данные экспериментальные процедуры включают поддержание приема алкоголя и оперант самостоятельного введения алкоголя.

#### Поддержание приема алкоголя

В данной процедуре крыс sP содержали в 2-бутылочном режиме свободного выбора между спиртом (10% объем/объем) и водой. В данных условиях, животные могли выбирать между бутылкой, содержащей раствор спирта, и бутылкой, содержащей воду, и добровольно потреблять примерно 6 г/кг/день спирта, с предпочтением к алкоголю, равному примерно 90%. Данная процедура представляет собой ценную экспериментальную модель фазы активного пьянства человеческого алкоголизма; было обнаружено, что прием алкоголя крысами sP, находящимися в условиях данной модели, снижается при приеме таких лекарственных средств, как GHB, налтрексон и баклофен, которые уменьшают тягу к алкоголю и потребление алкоголя у людей-алкоголиков, демонстрируя прогностическую достоверность этой модели.

В целом, экспериментальные результаты показали, что острое пероральное введение ACGET61 в дозах, варьирующих от 25 до 100 мг/кг, оказывало долговременное снижение употребления алкоголя, не влияя на прием воды и пищи. В особенности, ACGET61-индуцированное снижение сохраняется даже в течение 24-х часов, как неоднократно наблюдалось, по меньшей мере, в трех независимых экспериментах. Результаты одного из этих экспериментов, выраженные в виде совокупного потребления алкоголя, воды и пищи, приведены на фиг. 1.

В заключении, главное улучшение в антиалкогольной активности ACGET61, относительно его позиционного изомера GET 73, состояло в продолжительности действия: GET 73 показали почти такую же активность в снижении употребления

алкоголя (10, 25, 50 мг/кг), но его эффект продолжался всего три часа (смотри таблицу 1 для сравнения; Loche et al., 2012).

#### Оперант по самостоятельному приему алкоголя

В данных процедурах крысы sP были обучены самостоятельному приему алкоголя или сахарозы путем нажатием рычага, и количество работы (нажатий рычага), отражающее запрос алкоголя, изменялось в соответствии с целью единого графика подкрепления, фиксированное соотношение (FR) или прогрессивное соотношение (PR).

Раствор сахарозы (3% масс./объем) систематически применяли в этих экспериментах в качестве альтернативного усилителя, для того, чтобы оценить, оказывают ли тестируемые соединения избирательный эффект на самостоятельный прием раствора алкоголя (15% объем/объем).

В FR крыса получала алкоголь или сахарозу в ответ на четыре последовательных нажатия рычага (FR4), в то время как в PR количество нажатий рычага, необходимых для получения алкоголя или сахарозы, постепенно увеличивалось до того как крыса прекращала нажимать на рычаг (точка прерывания; BP). Каждая сессия FR4 или PR/BP длилась 30 минут.

В данных экспериментальных условиях крысы sP демонстрировали устойчивое поведение в нажимании рычага, показывая, что алкоголь обладает в этой линии крысы сильными подкрепляющими и мотивационными свойствами (Colombo et al., 2006).

#### FR4

ACGET61 100 мг/кг оказывает селективный ослабляющий эффект на подкрепляющие свойства алкоголя у крыс sP, подвергнутых графику подкрепления FR4, как показано на фиг. 2, на которой показано общее количество ответов в виде нажатия на рычаг и количество потребленного алкоголя (г/кг) и сахарозы (мл/кг) в 30-минутной сессии. Более конкретно, фигура 2 показывает эффекты ACGET61 на оперант FR4 самостоятельного введения алкоголя крысами sP. Приведено число нажатий на рычаг и количество потребленного алкоголя или сахарозы. \* $p < 0,05$  против группы, получавшей растворитель.

#### PR/BP

ACGET61, в концентрации 50 и 100 мг/кг, снижал как число нажатий на рычаг, так и точку прерывания для алкоголя, у крыс sP, подвергнутых PR, даже если эффект не был специфичен для алкоголя, в то же время соединению также удалось снизить ответ на сахарозу, как показано на рис. 3. Более конкретно, фигура 3 показывает эффекты ACGET61 на PR оперант самостоятельного введения алкоголя крысами sP. Приведено число нажатий на рычаг и точка прерывания для алкоголя или сахарозы. \* $p < 0,05$  и

\*\*p<0,01 против группы, получавшей растворитель.

В особенности, GET73 не продемонстрировал никаких эффектов в тех же моделях, за исключением значительного сокращения потребления сахарозы крысами sP, подвергнутыми PR и которым вводили 50 мг/кг (смотри ниже в настоящем документе таблицу 1 для сравнения).

Таблица 1 – Противоалкогольный профиль GET 73 и ACGET61 у крыс sP.

|                                                                       | GET 73                 |                      | ACGET61                |                      |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| ЭКСПЕРИМ. МОДЕЛЬ                                                      | Эффективные дозы мг/кг | Длительность эффекта | Эффективные дозы мг/кг | Длительность эффекта |
| Поддержание                                                           | 10 - 25 - 50           | 3 ч                  | 25 - 50 - 100          | 24 ч                 |
| FR4                                                                   | Нет эффекта (до 50)    | nd                   | 100                    | nd                   |
| PR/BP                                                                 | 50 #                   | nd                   | 50 – 100 *             | nd                   |
| nd: не определено; # ограничено сахарозой; * для алкоголя и сахарозы. |                        |                      |                        |                      |

#### In vitro нейрохимический профиль ACGET61

На основе предыдущих результатов, полученных для GET 73, который влияет на аминокислотергическую нейротрансмиссию в гиппокампе крысы, вероятно, посредством комплексной модуляции метаболитических глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGluR5) (Beggiato et al., 2013; Ferraro et al., 2011, 2013), позиционный изомер ACGET61 оценивали in vitro в срезах гиппокампа, путем измерения GABA и уровней глутамата в разных экспериментальных условиях.

Эффекты ACGET61 на базальное высвобождение GABA и глутамата

ACGET61 не оказывал никаких эффектов (10 и 100 мкМ) на базальное высвобождение GABA и глутамата.

Эффекты ACGET61 на K<sup>+</sup>-вызванное высвобождение GABA и глутамата

Проводили дополнительные исследования, направленные на изучение влияния ACGET61 (10 пМ – 10 мкМ) в KCl-стимулированных срезах гиппокампа.

ACGET61 при концентрациях между 10 нМ и 10 мкМ не проявлял явных эффектов, за исключением значительного снижения GABA, индуцированное самой высокой концентрации (данные не показаны). ACGET61 в концентрации ниже, чем 10 нМ, более конкретно 100, 300, и 500 пМ, приводил к умеренному, незначительному уменьшению K<sup>+</sup>-вызванному высвобождению глутамата, как показано на фиг. 4. Более конкретно, фигура 4 показывает эффект ACGET61 в пМ концентрациях на K<sup>+</sup>-вызванное высвобождение

глутамата в стимулированных KCl срезах гиппокампа.

Эффекты ACGET61 на увеличение в  $K^+$ -вызванном высвобождении глутамата, индуцированном CHPG, агонистом рецептора mGluR5

Взаимодействие ACGET61 с CHPG, агонистом mGluR5, была изучена в KCl-стимулированных срезах гиппокампа. ACGET61, добавленный к перфузионной среде в концентрации 300 пМ (концентрации, самой по себе неэффективной), способен противодействовать, по меньшей мере, частично, увеличению в  $K^+$ -стимулируемом высвобождении глутамата, вызываемом CHPG, как показано на фиг. 5. Более конкретно, фигура 5 – KCl-стимулированные срезы гиппокампа  $K^+$ -вызванное высвобождение глутамата. Эффект 300 пМ ACGET61 на увеличение в высвобождении глутамата, индуцированном 100 мкМ CHPG.  $^{**}p<0,01$  против контроля;  $^{\circ}p<0,05$  против ACGET61+CHPG.

Этот предварительный результат показал, что ACGET61 обладает нейрохимическим профилем, что позволяет предположить отрицательную модуляцию на mGluR5. В особенности, хотя должны быть проведены дополнительные исследования, направленные на изучение различных пМ концентраций, эффективность ACGET61 оказалась выше в сравнении с эффективностью, проявляемой GET 73 при 500 нМ в той же модели.

#### In vitro нейропротекторный профиль ACGET61

Нейротоксические эффекты алкоголя хорошо задокументированы, как на животных, так и на людях, и гиппокамп представляет собой область мозга, особо чувствительную к пагубному действию алкоголя. Различные доклинические модели применяли для изучения нейротоксического действия алкоголя. Одна из этих моделей состоит в воздействии алкоголя на органотипические культуры гиппокампа, который оказывает различные эффекты, включая снижение жизнеспособности клеток и увеличение количества активных форм кислорода (АФК).

На основе предыдущих результатов, полученных для GET 73, которые продемонстрировали интересный нейропротекторный профиль в культурах гиппокампа, на которые воздействовали алкоголем, ACGET61 оценивали в той же модели.

Вкратце, первичные культуры нейронов гиппокампа крысы хронически подвергали воздействию этанола (75 мМ; 4 дня) и нейропротекторные эффекты ACGET61 определяли путем оценки жизнеспособности клеток (МТТ-анализ) и продукции активных форм кислорода (флуоресценция родамина 123).

ACGET61 оценивали при различных концентрациях в интервале от 0,01 до 10 мкМ, он оказывал положительное влияние на оба экспериментальных параметра, повышая

жизнеспособности клеток, и снижая продукцию АФК в культурах гиппокампа, на которые воздействовали этанолом.

#### МТТ-анализ

Воздействие этанолом индуцирует снижение жизнеспособности клеток, о чем свидетельствует значительное снижение ( $p < 0,01$ ) величин поглощения по отношению к величинам, получаемым для контрольной культуры клеток. АСGET61 в концентрации 0,1, 1, и 10 мкМ, добавленный за 1 час до и во время хронического воздействия этанолом, предупреждал этанол-индуцируемое повреждение, поскольку жизнеспособность клеток существенно не отличалась от контрольной группы, но значительно отличалась от этанольной группы ( $p < 0,05$ ). АСGET61 (0,01-10 мкМ) сам по себе не влиял на жизнеспособность клеток в культурах клеток гиппокампа, не подвергавшихся воздействию этанола. Результаты, выраженные как процент выживаемости нейронов, измеренный в контрольных культурах, показаны на фиг. 6. Более конкретно, фигура 6 показывает эффекты АСGET61 на жизнеспособность клеток в культурах клеток гиппокампа, подвергнутых воздействию этанола (EtOH; 75 мМ, 4 дня)  $**p < 0,01$  по отношению к контролю;  $^{\circ}p < 0,05$  по отношению к 75 мМ этанолу.

#### Продукция АФК

Воздействие этанола индуцирует значительное увеличение продукции АФК ( $p < 0,001$ ), измеряемое по флуоресцентному излучению родамина 123.

Добавление 0,1, 1 и 10 мкМ АСGET61 за 1 ч до и во время хронического воздействия этанолом предупреждает этанол-индуцируемое увеличение продукции АФК, поскольку продукция АФК существенно не отличается от контрольной группы, но существенно отличается от этанольной группы ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

АСGET61 (0,01-10 мкМ) сам по себе не влияет на продукцию АФК в культурах клеток гиппокампа, не подвергнутых воздействию этанола. Результаты, выраженные как процент продукции АФК, измеренный в контрольных культурах, показаны на фиг. 7. Более конкретно, фигура 7 показывает эффекты АСGET61 на продукцию АФК в культурах клеток гиппокампа, подвергнутых воздействию этанола (EtOH; 75 мМ, 4 дня).  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  по отношению к контролю;  $^{\circ}p < 0,01$ ,  $^{\circ\circ}p < 0,001$  по отношению к 75 мМ этанолу.

В особенности, АСGET61 оказывал данные нейропротекторные эффекты в концентрации 0,1, 1 и 10 мкМ, что указывает на большую эффективность соединения по сравнению с его позиционным изомером GET 73: фактически минимальная эффективная концентрация для АСGET61 была равна 0,1 мкМ против 1 мкМ для GET 73.

## Пример 3

## Фармацевтическая композиция

N-[(2-трифторметил)бензил]-4-метоксибутирамид (ACGET61) 50 мг

Целлюлоза микрокристаллическая (в качестве подходящего разрыхлителя) 60 мг

Тальк (в качестве смазывающего вещества) 10 мг

Лаурилсульфат натрия (в качестве поверхностно-активного вещества) 5 мг

Фосфат кальция (в качестве агреганта-разбавителя) 200 мг

Карбонат магния (в качестве разбавителя-связующего вещества) 100 мг

## Пример 4

## Фармацевтическая композиция

N-[(2-трифторметил)бензил]-4-метоксибутирамид (ACGET61) 150 мг

Кукурузный крахмал (в качестве подходящего разрыхлителя) 100 мг

Глицерилбегенат (в качестве смазывающего вещества) 10 мг

Полисорбат (в качестве поверхностно-активного вещества) 10 мг

Карбонат магния (в качестве разбавителя-связующего вещества) 150 мг

Лактоза (в качестве разбавителя) 150 мг

## Пример 5

Фармацевтическая композиция с пленочным покрытием/модифицированным высвобождением

N-[(2-трифторметил)бензил]-4-метоксибутирамид (ACGET61) 500 мг

Целлюлоза микрокристаллическая (в качестве подходящего разрыхлителя) 200 мг

Кросповидон (в качестве противоагрегирующее средство) 50 мг

Крахмал (в качестве разбавителя- разрыхлителя) 50 мг

Коллоидный кремнезем (в качестве влагопоглотителя) 10 мг

Стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) 10 мг

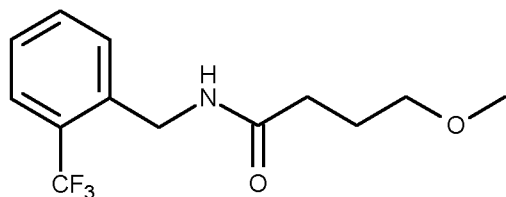
Гипромеллоза (в качестве средства для покрытия) 50 мг

Макрогол (в качестве пластификатора) 10 мг

Диоксид титана (в качестве красителя) 10 мг

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

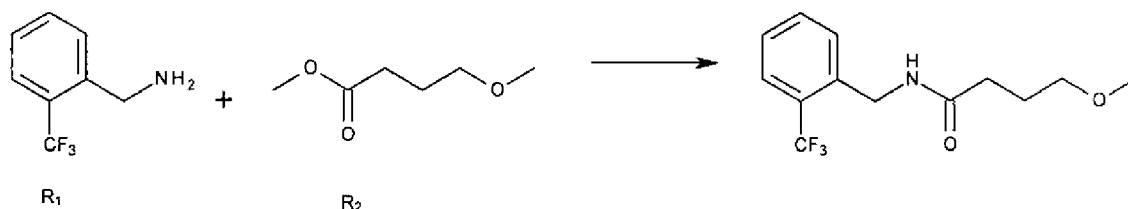
1. Соединение формулы (I):



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Способ получения соединения формулы (I), включающий стадии взаимодействия соединения, имеющего формулу R<sub>1</sub>, с метил-4-метоксибутиратом, имеющим формулу R<sub>2</sub>, в соответствии со следующей схемой реакции



Формула (I)

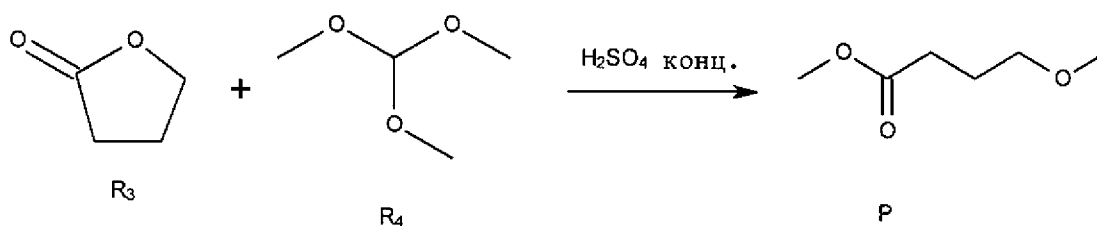
3. Способ по п. 2, в котором реакцию проводят в присутствии катализатора на основе NH<sub>4</sub>Cl.

4. Способ по п. 3, в котором NH<sub>4</sub>Cl добавляют в количестве от 8 до 12% по массе относительно массы реагента R<sub>1</sub>.

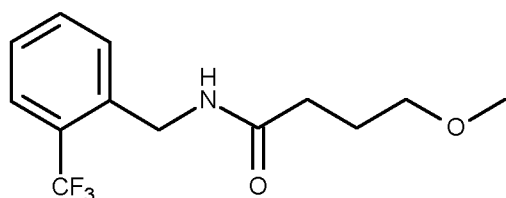
5. Способ по любому из п.п. 2-4, в котором реагенты R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> эквимольны.

6. Способ по любому из п.п. 2-5, в котором реакцию проводят при температуре от 120 до 170°C.

7. Способ по любому из п.п. 2-6, в котором реагент, R<sub>2</sub>, метил-4-метоксибутират получают взаимодействием γ-бутиролактона R<sub>3</sub> с метил-ортоформиатом R<sub>4</sub> в кислой среде, предпочтительно, применяя серную кислоту и метанол в качестве растворителя в соответствии со следующей схемой реакции:



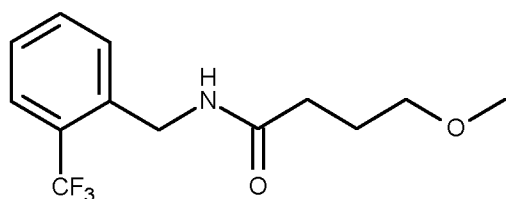
8. Соединение, имеющее следующую формулу, или его фармацевтически приемлемая соль



### Формула I

для применения в качестве лекарственного средства.

9. Соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль



### Формула I

для применения в предупреждении и/или лечении наркотической зависимости.

10. Соединение для применения по п. 9 в предупреждении или лечении расстройства, выбираемого из каталепсии, нарколепсии, бессонницы, обструктивного синдрома апноэ во сне, депрессии, тревожности, бессонницы, связанной с шизофренией, чрезмерной седации, эссенциального тремора, синдрома хронической усталости, хронической бессонницы или нейропротекции от вредных веществ.

11. Соединение для применения по п. 9 в предупреждении или лечении злоупотребления алкоголем, алкоголизма, нарушения, связанного с употреблением алкоголя.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п. 1, предпочтительно, в количестве от 50 до 500 мг, и фармацевтически приемлемый носитель.

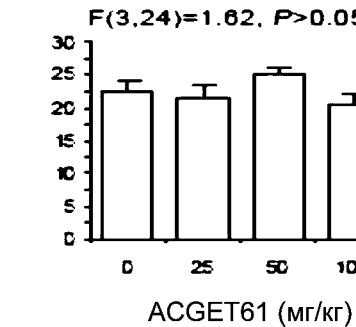
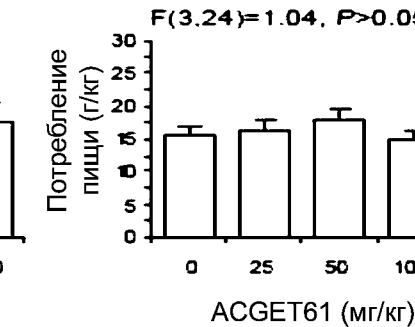
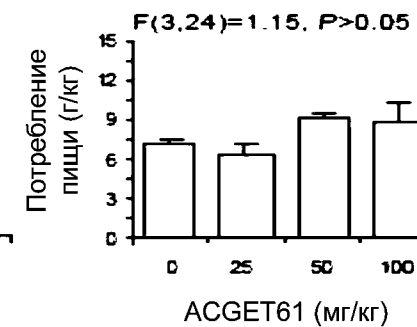
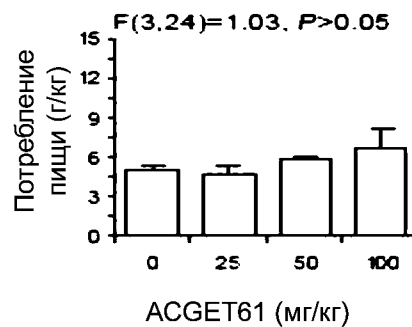
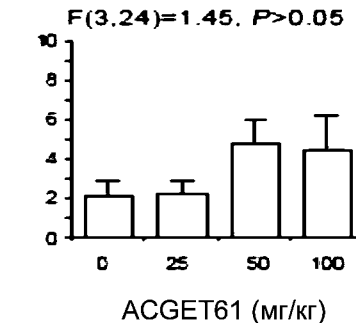
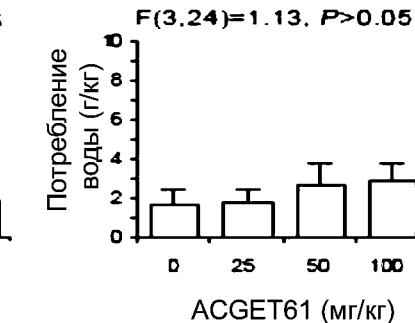
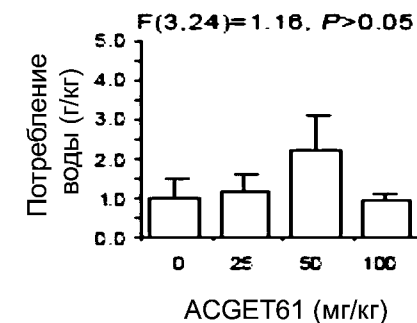
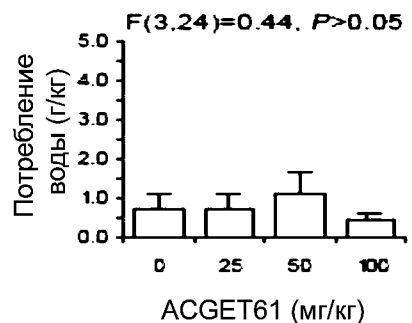
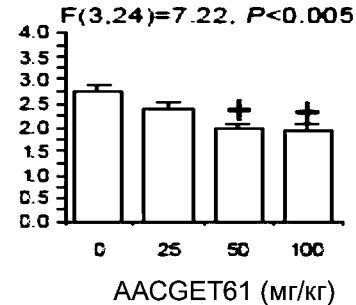
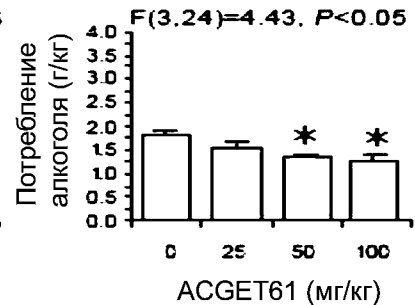
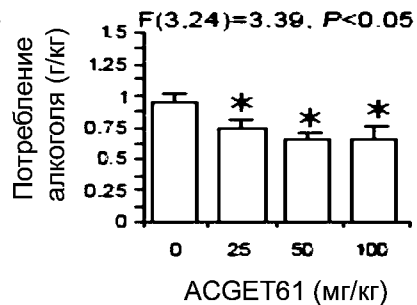
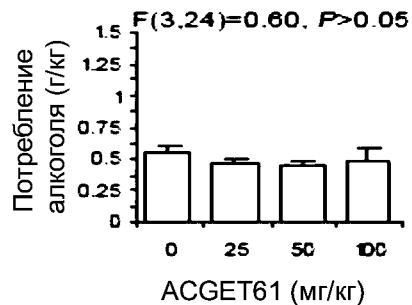
Фиг. 1

## 0-1 час

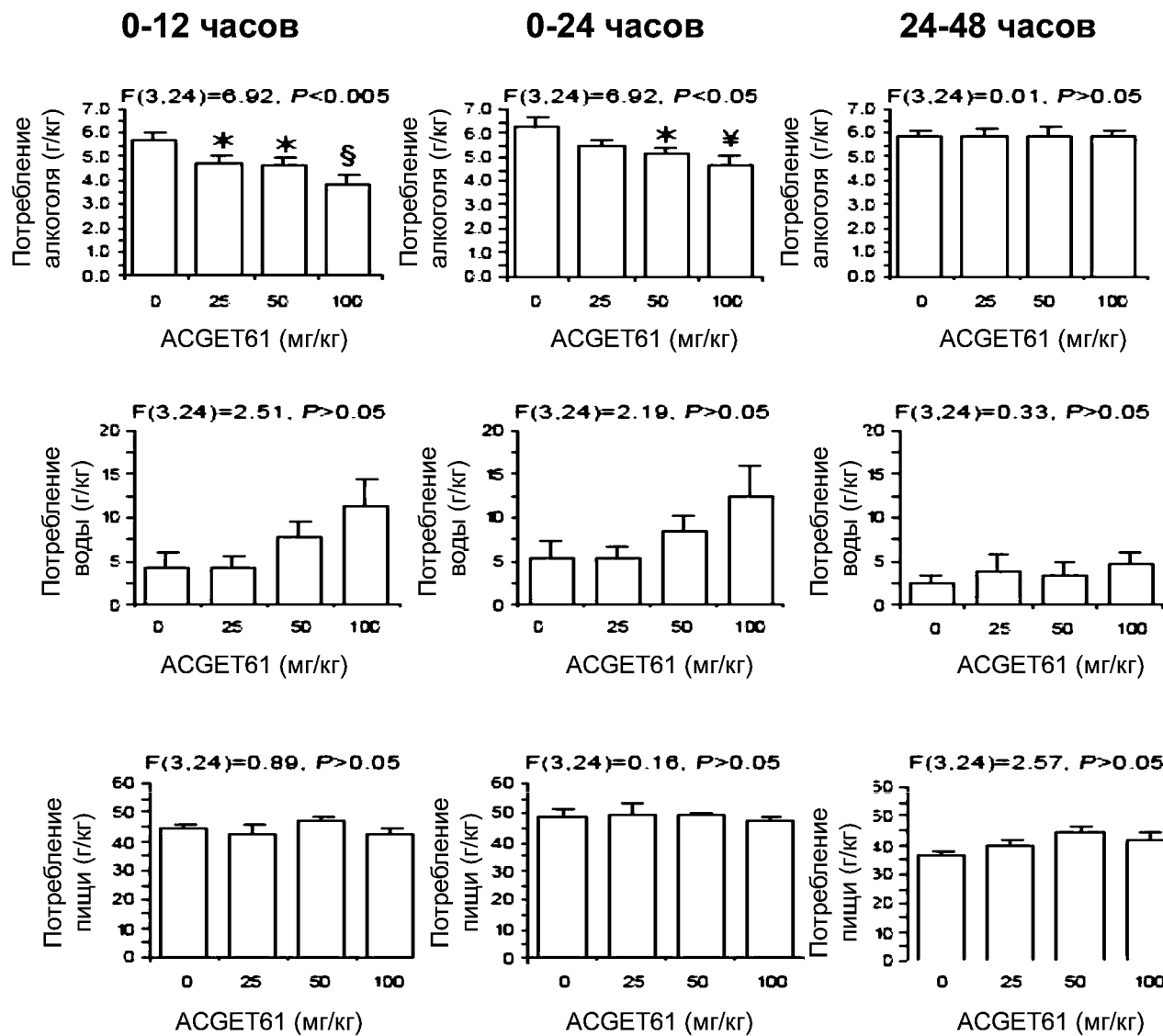
## 0 - 2 часа

### 0 - 4 часа

### 0 - 6 часов

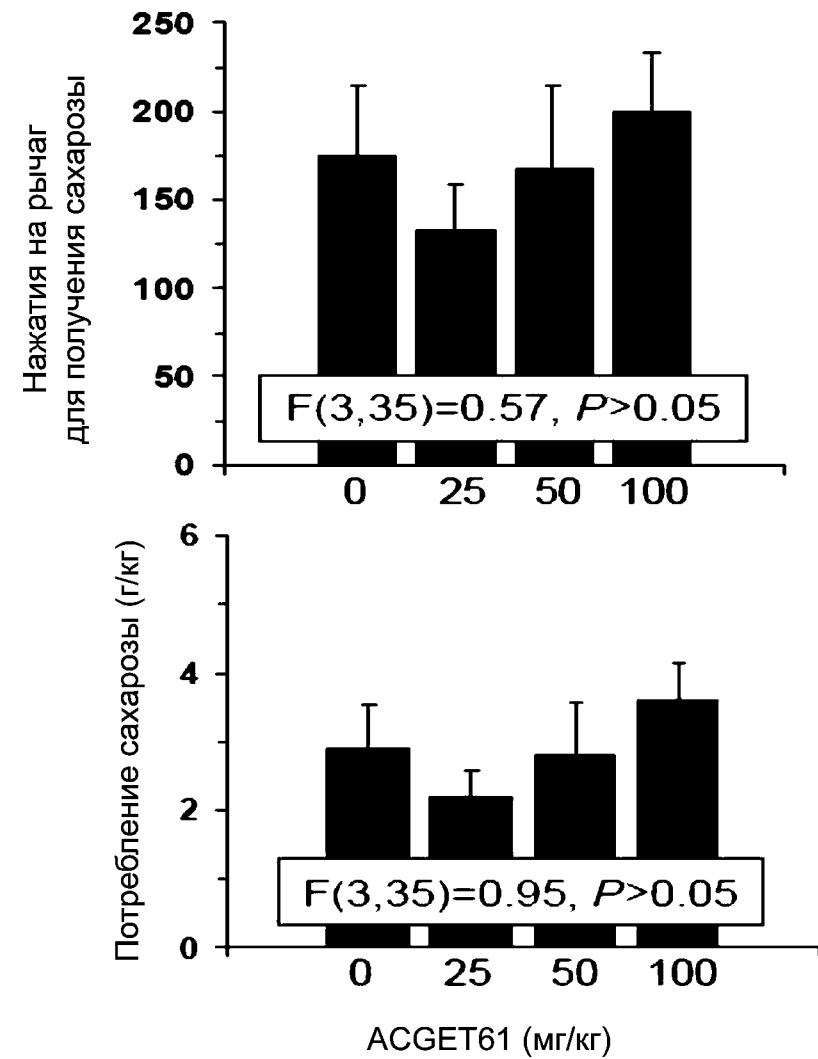
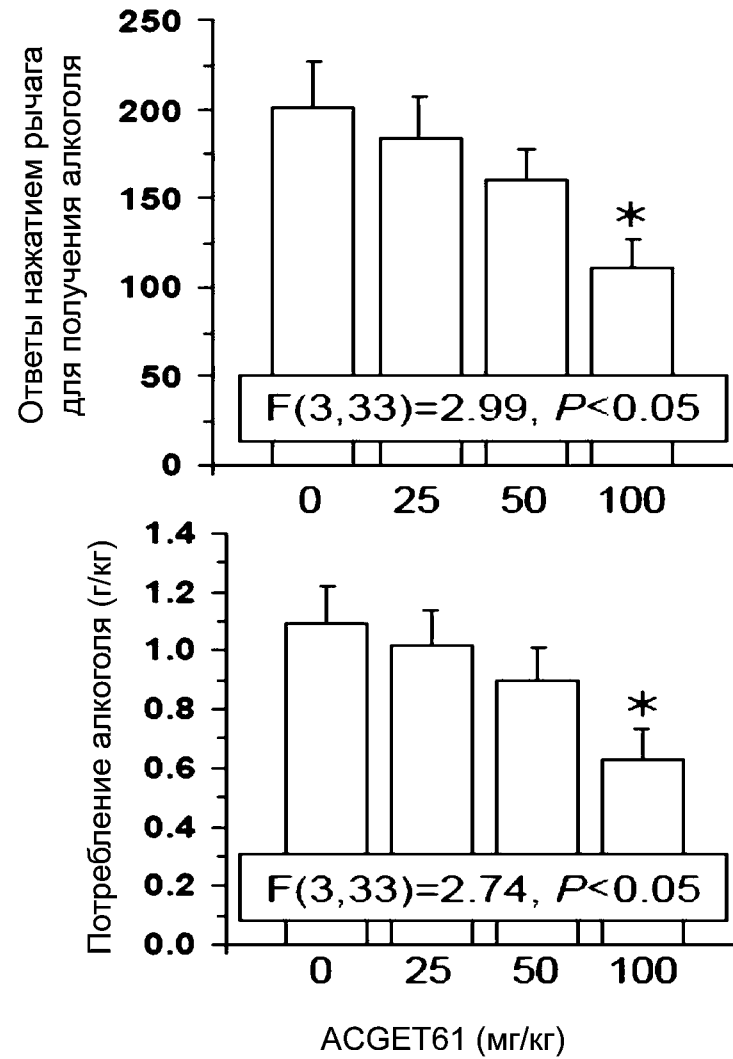


# Фиг. 1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

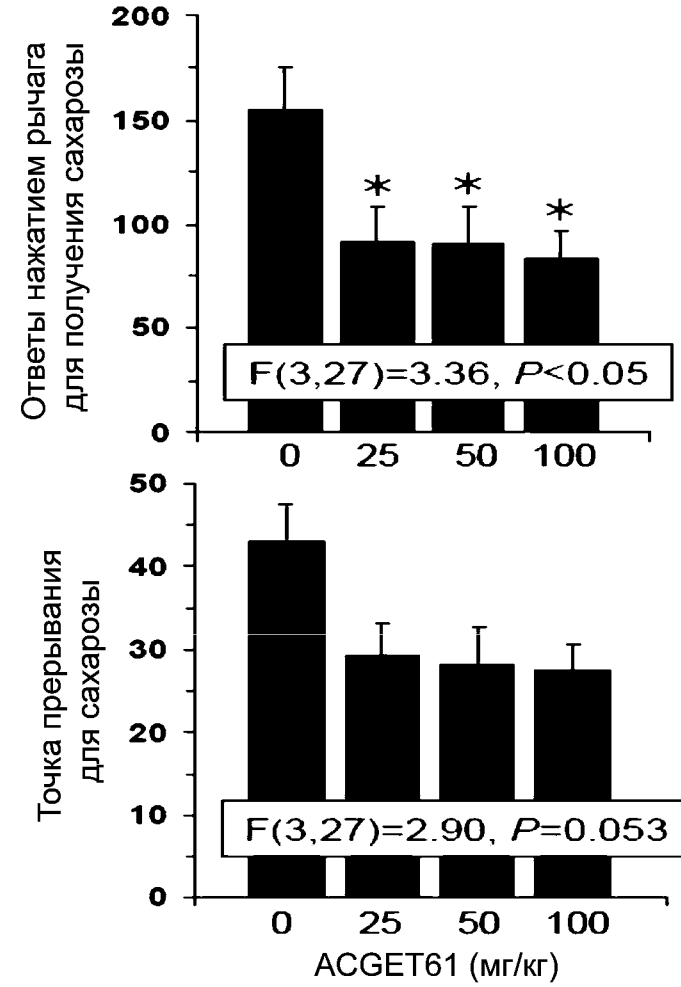
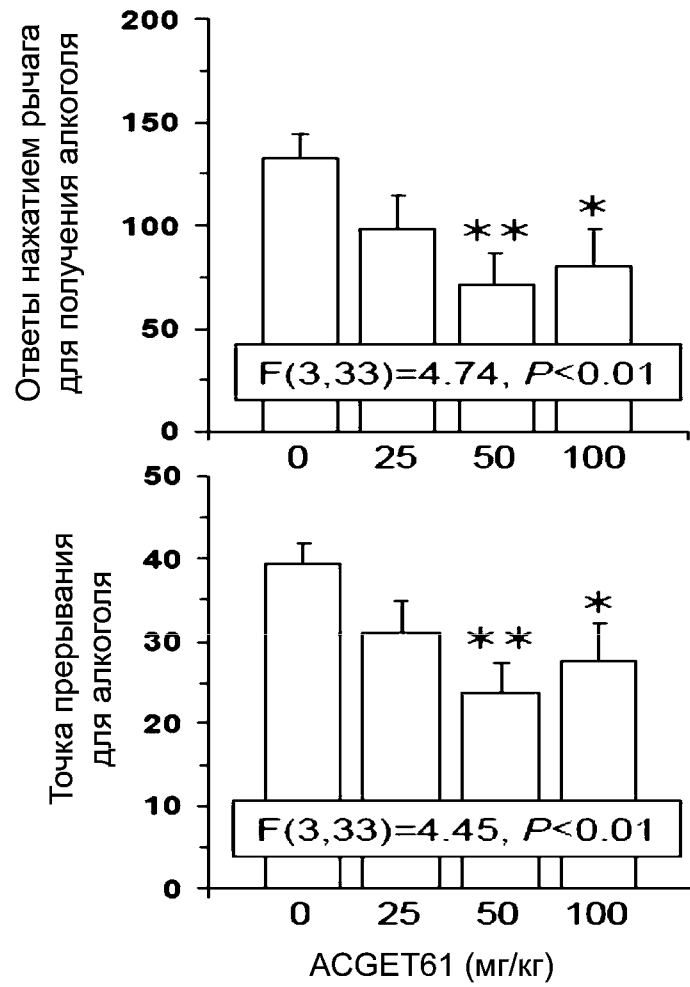


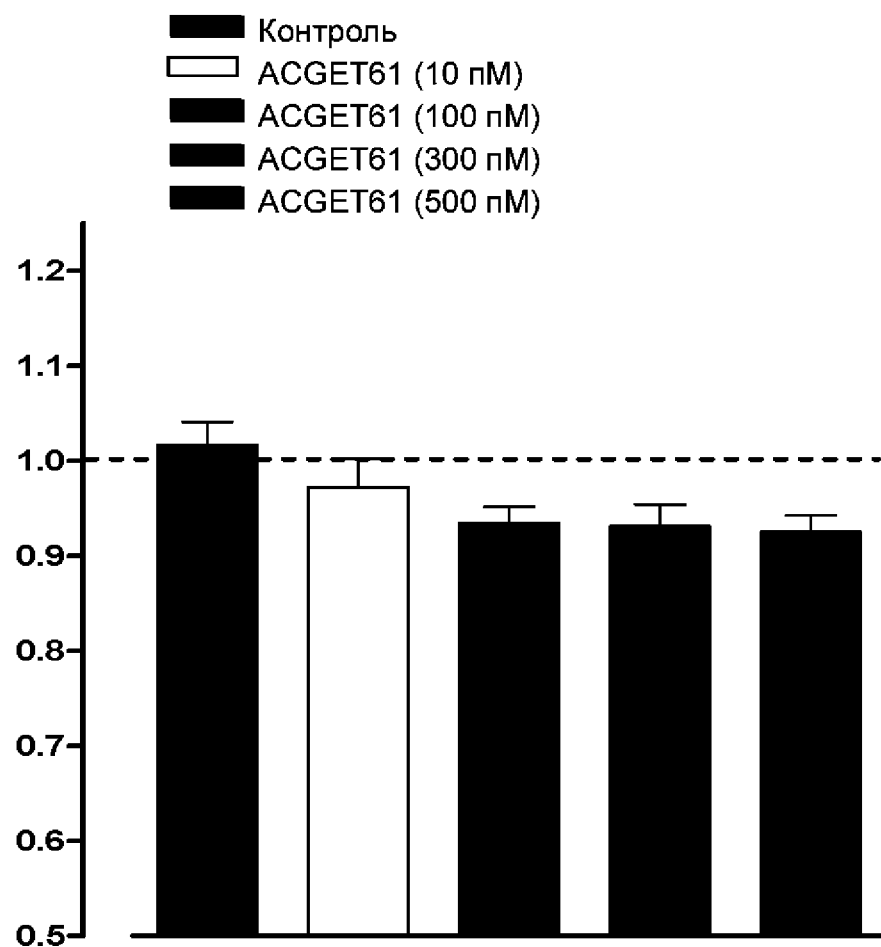
Тест Ньюмена-Кейлса: \*:  $P<0.05$ , ¥:  $P<0.01$ , +:  $P<0.005$  и §:  $P<0.001$  по сравнению с группой крыс, обработанных 0 мг/кг ACGET61

Фиг. 2

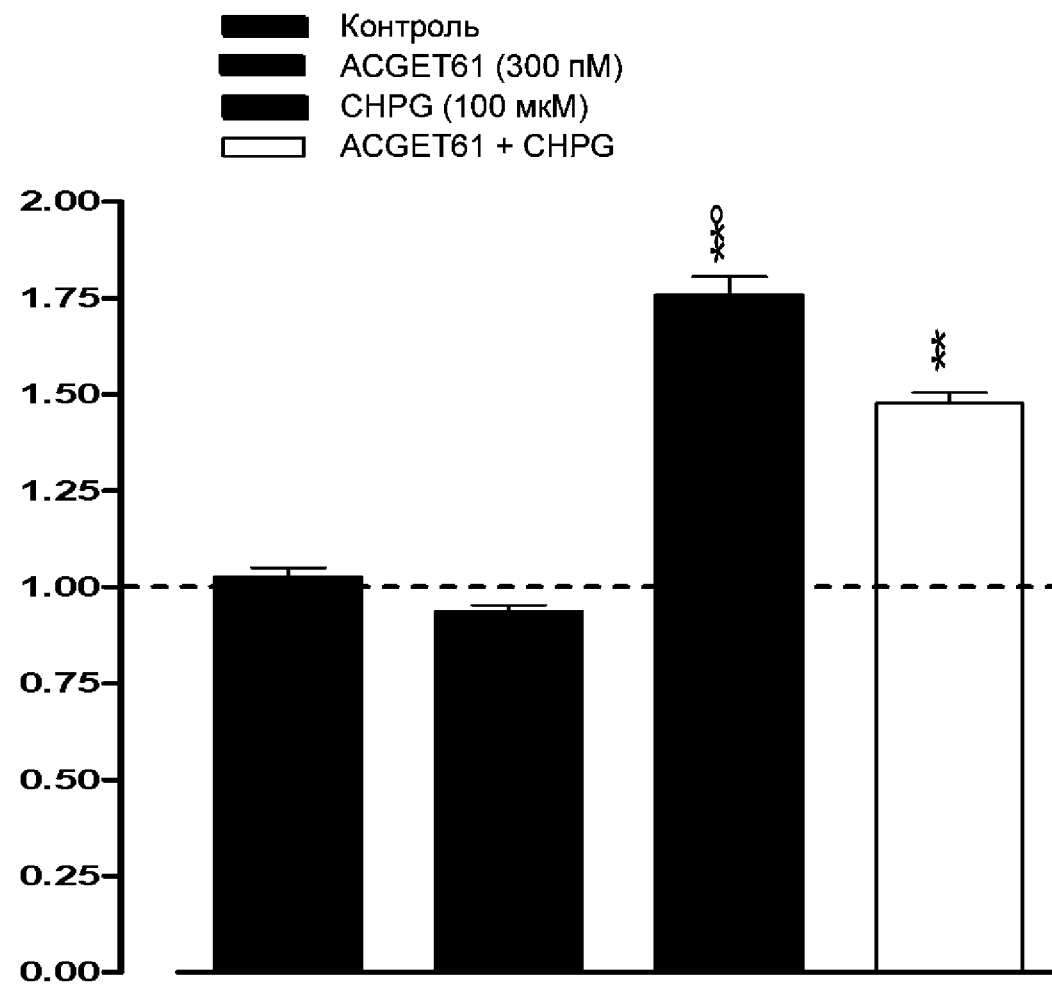


Фиг. 3



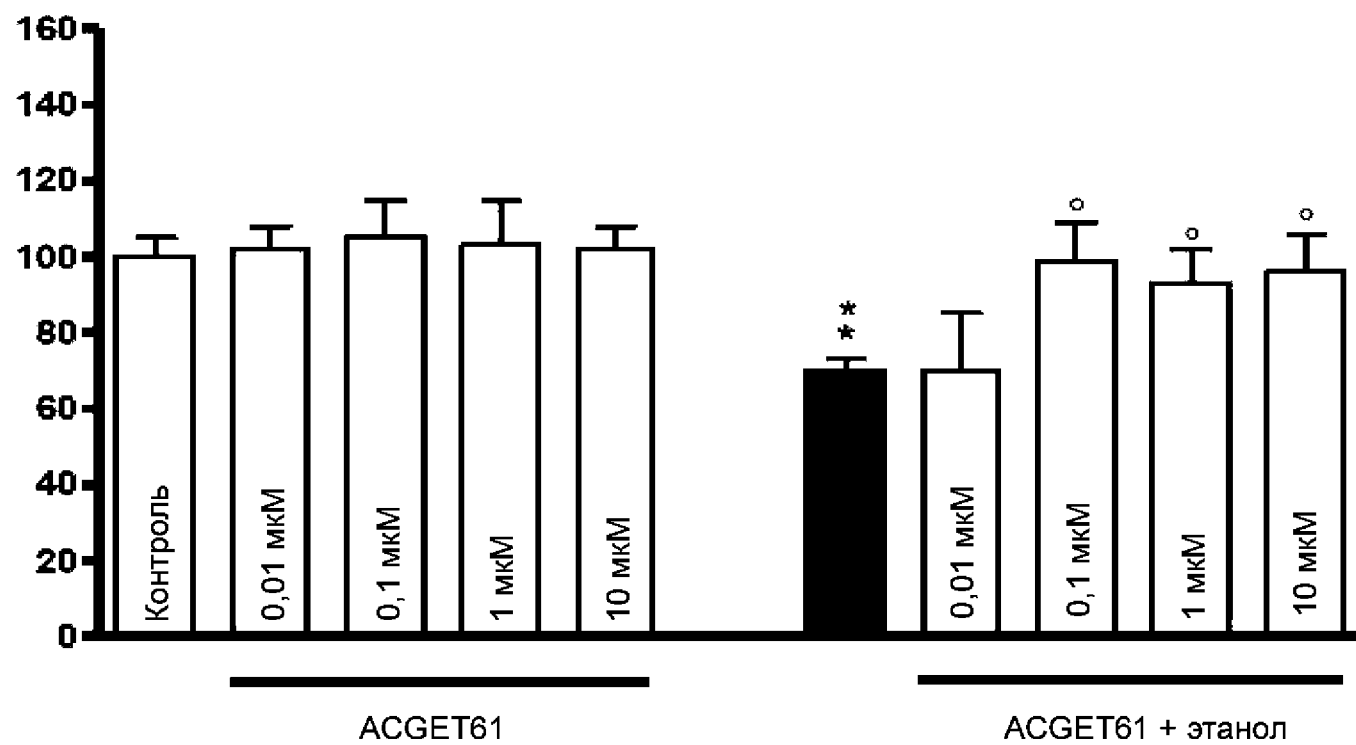


Фиг. 4



Фиг. 5

Фиг. 6



Фиг. 7

