



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 388 748** (13) **C2**

(51) МПК
C07C 235/34 (2006.01)
C07C 211/42 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007122406/04, 12.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:
21.12.2004 US 60/638,031

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009

(45) Опубликовано: 10.05.2010 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2003/195219 A1, 16.10.2003. RU 2093507
C1, 20.10.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 23.07.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/013293 (12.12.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/066748 (29.06.2006)

Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой,
рег.№ 554

(72) Автор(ы):

**ХАРРИС Ральф Нью III (US),
КРАУСС Ненси Элизабет (US),
КРЕСС Джеймс М. (US),
РЕПКЕ Дэвид Брюс (US),
СТАБЛЕР Расселл Стефен (US)**

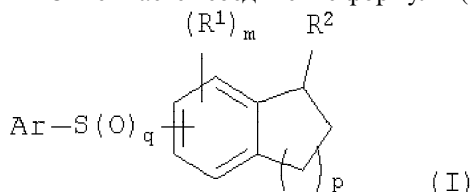
(73) Патентообладатель(и):

Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЛИНА И ИНДАНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ 5-НТ

(57) Реферат:

Описывается соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где m, p, q, Ag, R¹ и R² являются такими, как определено в данном описании, а также фармацевтическая композиция с избирательным средством к 5-НТ рецепторам, содержащая соединение формулы (I). Соединения обладают избирательным средством к 5-НТ рецепторам и будут полезны, как ожидается, в лечении некоторых расстройств ЦНС. 2 н. и 19 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 388 748 C2

RU 2 388 748 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 235/34 (2006.01)
C07C 211/42 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2007122406/04, 12.12.2005**(24) Effective date for property rights:
12.12.2005(30) Priority:
21.12.2004 US 60/638,031(43) Application published: **27.01.2009**(45) Date of publication: **10.05.2010 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **23.07.2007**(86) PCT application:
EP 2005/013293 (12.12.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/066748 (29.06.2006)Mail address:
**191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-
PATENT", pat.pov. I.I.Lipatovoj, reg.№ 554**

(72) Inventor(s):

**KhARRIS Ral'f N'ju III (US),
KRAUSS Nensi Ehlizabet (US),
KRESS Dzejms M. (US),
REPKE Devid Brjus (US),
STABLER Russell Stefen (US)**

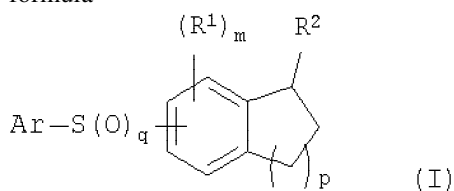
(73) Proprietor(s):

F. KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)**(54) TETRALIN AND INDANE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS 5-HT ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described is a compound of formula



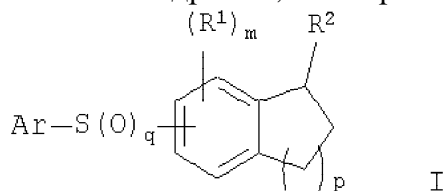
or its pharmaceutically acceptable salt, where m, p, q, Ar, R¹ and R² are as given in the description, as well as a pharmaceutical composition with selective affinity to 5-HT receptors which contains a formula (I) compound.

EFFECT: obtained compounds have selective affinity to 5-HT receptors and can be used, as expected, in treating certain central nervous system disorders.

21 cl, 1 tbl, 6 ex

Данное изобретение относится к соединениям замещенного индана и тетралина и композициям, содержащим эти соединения, их применению в приготовлении лекарств, полезных при определенных расстройствах ЦНС (центральной нервной системы), и способам их получения.

5 Более подробно, в изобретении предложены соединения формулы I



или их фармацевтически приемлемая соль,

где m имеет значение от 0 до 3;

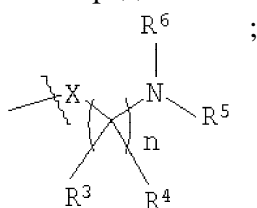
15 р имеет значение от 1 до 3;

q имеет значение 0, 1 или 2;

Ar представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный 5-12-членный гетероарил;

каждый R¹ независимо представляет собой галогено, C₁₋₁₂-алкил, C₁₋₁₂-галогеноалкил, C₁₋₁₂-гетероалкил, циано, -S(O)_q-R³, -C(=O)NR^bR^c, -SO₂-NR^bR^c, -N(R^d)-C(=O)-R^e или -C(=O)-R^e, где q имеет значение от 0 до 2, каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород или C₁₋₁₂-алкил и R⁶ представляет собой водород, C₁₋₁₂-алкил, C₁₋₁₂-алкокси или гидроксид;

25 R² представляет собой



X представляет собой -O- или -NR⁷-;

n имеет значение 2 или 3;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой водород или алкил, или R³ и R⁴ вместе могут образовывать -C(O)-;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород или C₁₋₁₂-алкил, или R⁵ и R⁶ вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое возможно включает дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, или один из R⁵ и R⁶ и один из R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое возможно включает дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, и

45 R⁷ представляет собой водород или C₁₋₁₂-алкил.

В изобретении также предложены способы получения и способы применения вышеупомянутых соединений и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения.

50 Действия 5-гидрокситриптамина (5-НТ) как основного модуляторного нейротрансмиттера в головном мозге опосредованы рядом семейств рецепторов, названных 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6 и 5-НТ7. На основании высокого уровня мРНК рецептора 5-НТ6 в головном мозге установлено, что рецептор 5-НТ6 может играть роль в патологии и лечении расстройств центральной

нервной системы. В частности, 5-НТ2-селективные и 5-НТ6-селективные лиганды идентифицированы как потенциально полезные в лечении некоторых расстройств ЦНС, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, тревога, депрессия, маниакальная депрессия, психозы, эпилепсия, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства настроения, мигрень, болезнь Альцгеймера (усиление когнитивной памяти), расстройства сна, расстройства приема пищи, такие как анорексия, булимия и ожирение, приступы панического расстройства, акатизия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), синдром дефицита внимания (СДВ), абстиненция, обусловленная злоупотреблением лекарственных средств, таких как кокаин, этанол, никотин и бензодиазепины, шизофрения, а также расстройства, ассоциированные с травмой спинного мозга и/или травмой головы, такие как гидроцефалия. Также ожидается, что такие соединения будут полезны в лечении некоторых желудочно-кишечных (ЖК) расстройств, таких как функциональное расстройство кишечника. Смотри, например, B.L.Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1403-14120; D.R.Sibley et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327; A.J.Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11, 1-5 и A.J.Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8.

Хотя некоторые модуляторы 5-НТ6 и 5-НТ2А уже описаны, продолжает существовать необходимость в соединениях, которые являются полезными для модулирования рецептора 5-НТ6, рецептора 5-НТ2А или обоих рецепторов.

В изобретении предложены соединения замещенных хинолинонов, композиции, содержащие данные соединения, их применения в приготовлении лекарств, а также способы их получения. В конкретных воплощениях в изобретении предложены соединения пиперазинилзамещенных хинолинонов и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, а также их применения в приготовлении лекарств, полезных в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и расстройств желудочно-кишечного тракта.

Все публикации, цитируемые в данном описании, включены в него посредством ссылки во всей своей полноте.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, включая описание и формулу изобретения, определены так, как приведено ниже. Необходимо отметить, что в контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа существительных включают соответствующие формы множественного числа, если из контекста четко не следует иное.

"Агонист" относится к соединению, которое усиливает активность другого соединения или рецепторного сайта.

"Алкил" означает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группировку, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, имеющую от одного до двенадцати атомов углерода. "Низший алкил" относится к алкильной группе, содержащей от одного до шести атомов углерода (то есть "C₁-C₆алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, н-гексил, октил, додецил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, но не ограничены ими.

"Алкилен" означает нормальный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например метилен, этилен, 2,2-диметилэтилен, пропилен, 2-

метилпропилен, бутилен, пентилен, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

"Алкенилен" означает нормальный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например этенилен (-CH=CH-), 2,2-диметилэтенилен, пропенилен, 2-метилпропенилен, бутенилен, пентенилен, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

"Алкокси" означает группу -OR, где R представляет собой алкил, такой, как определено в данном описании. Примеры группировок алкокси включают метокси, этокси, изопропокси, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, но не ограничены ими.

"Аминоалкил" означает группу -R-R', где R' представляет собой амино и R представляет собой алкилен, такой, как определено в данном описании. "Аминоалкил" включает аминометил, аминоэтил, 1-аминопропил, 2-аминопропил и тому подобное. Группировка amino "аминоалкила" может быть замещена один или два раза алкилом с образованием "алкиламиноалкила" и "диалкиламиноалкила" соответственно.

"Алкиламиноалкил" включает метиламинометил, метиламиноэтил, метиламинопропил, этиламиноэтил и тому подобное. "Диалкиламиноалкил" включает диметиламинометил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, N-метил-N-этиламиноэтил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

"Антагонист" относится к соединению, которое уменьшает или предотвращает действие другого соединения или рецепторного сайта.

"Арил" означает одновалентную циклическую ароматическую углеводородную группировку, состоящую из моно-, би- или трициклического ароматического кольца.

Арильная группа может быть возможно замещена в соответствии с тем, как определено в данном описании. Примеры арильных группировок включают фенил, нафтил, нафталенил, фенантрил, флуоренил, инденил, пенталенил, азуленил, оксидифенил, бифенил, метиленидифенил, аминодифенил, дифенилсульфидил, дифенилсульфонил, дифенилизопропилиденил, бензодиоксанил, бензофуранил, бензодиоксилил, бензопиранил, бензоксазинил, бензоксазинонил, бензопиперадинил, бензопиперазинил, бензопирролидинил, бензоморфолинил, метиленидиоксифенил, этиленидиоксифенил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, включая их частично гидрогенизированные производные, но не ограничены ими.

"Арилен" означает двухвалентный арильный радикал, где арил является таким, как определено в данном описании. "Арилен" включает, например, орто-, мета- и пара-фенилен (1,2-фенилен, 1,3-фенилен и 1,4-фенилен соответственно), который может быть возможно замещен в соответствии с тем, как определено в данном описании.

"Арилалкил" и "аралкил", которые можно использовать взаимозаменяемо, означают радикал -R-R', где R представляет собой алкиленовую группу и R' представляет собой арильную группу, такие, как определено в данном описании, например бензил, фенилэтил, 3-(3-хлорфенил)-2-метилпентил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, являются примерами арилалкила.

"Циклоалкил" означает насыщенную карбоциклическую группировку, состоящую из моно- или бициклических колец. Циклоалкил может быть возможно замещен одним

или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой гидроксильную, алкильную, алкоксильную, галогенную, галогеналкильную, амино-, моноалкиламино- или диалкиламино-, если конкретно не указано иное. Примеры циклоалкильных группировок включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, включая их частично ненасыщенные производные, такие как циклогексенил, циклопентенил, но не ограничены ими.

"Циклоалкилалкил" означает группировку формулы $-R-R'$, где R представляет собой алкилен и R' представляет собой циклоалкил, такие, как определено в данном описании.

"Гетероалкил" означает алкильный радикал, такой, как определено в данном описании, где один, два или три атома водорода замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-OR^a$, $-NR^bR^c$ и $-S(O)_nR^d$ (где n представляет собой целое число от 0 до 2), с учетом того, что присоединение гетероалкильного радикала происходит через атом углерода, где R^a представляет собой водород, ацил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил; R^b и R^c независимо друг от друга представляют собой водород, ацил, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил и, когда n равно 0, R^d представляет собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил и, когда n равно 1 или 2, R^d представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино-, ациламино-, моноалкиламино- или диалкиламино-. Типичные примеры включают метокси-, этокси-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-метоксиэтил-, 3-метоксипропил-, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил-, 2,3-дигидроксипропил-, 1-гидроксиметилэтил-, 3-гидроксипропил-, 2,3-дигидроксипропил-, 2-гидрокси-1-метилпропил-, 2-аминоэтил-, 3-аминопропил-, 2-метилсульфонилэтил-, аминосульфонилметил-, аминосульфонилэтил-, аминосульфонилпропил-, метиламиносульфонилметил-, метиламиносульфонилэтил-, метиламиносульфонилпропил-, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, но не ограничены ими.

"Гетероарил" означает моноциклический или бициклический одновалентный радикал, содержащий от 5 до 12 кольцевых атомов, имеющий по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, где остальные кольцевые атомы представляют собой C, с учетом того, что точка присоединения гетероарильного радикала будет находиться на ароматическом кольце. Гетероарильное кольцо может быть возможно замещено в соответствии с тем, как определено в данном описании. Примеры гетероарильных группировок включают имидазолил-, оксазолил-, изоксазолил-, тиазолил-, изотиазолил-, оксадиазолил-, тиадиазолил-, пиразинил-, тиенил-, бензотиенил-, тиофенил-, фуранил-, пиранил-, пиридил-, пиридинил-, пиридазил-, пирролил-, пиразолил-, пиримидил-, хинолинил-, изохинолинил-, бензофурил-, бензотиофенил-, бензотиопиранил-, бензимидазолил-, бензоксазолил-, бензоксадиазолил-, бензотиазолил-, бензотиадиазолил-, бензопиранил-, индолил-, изоиндолил-, триазолил-, триазинил-, хиноксалинил-, пуринил-, хиназолинил-, хинолизинил-, нафтиридинил-, птеридинил-, карбазолил-, азепинил-, диазепинил-, акридинил- и тому подобное, включая их частично гидрогенизированные производные, но не ограничены ими. Вышеупомянутые гетероарильные группировки могут быть частично насыщенными. Соответственно, "гетероарил" включает "имидазолинил-", "тетрагидропиримидинил-", а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

"Гетероарилен" означает двухвалентный гетероарильный радикал, где гетероарил является таким, как определено в данном описании. "Гетероарилен" может быть возможно замещен в соответствии с тем, как определено в данном описании.

"Гетероарилен" включает, например, индолил, пиримидинил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

Термины "галогено" и "галоген", которые можно использовать взаимозаменяемо, относятся к заместителю фтор, хлор, бром или иод.

"Галогеноалкил" означает алкил, такой, как определено в данном описании, в котором один или более атомов водорода замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Типичные галогеноалкилы включают $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, перфторалкил (например $-\text{CF}_3$), а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению.

"Гетероциклоамино" означает насыщенное кольцо, где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой N, NH или N-алкил, а остальные кольцевые атомы образуют алкиленовую группу.

"Гетероциклил" означает одновалентную насыщенную группировку, состоящую из колец в количестве от одного до трех, включающую один, два, или три, или четыре гетероатома (выбранных из азота, кислорода или серы). Кольцо гетероциклила может быть возможно замещено в соответствии с тем, как определено в данном описании.

Примеры группировок гетероциклила включают пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, азепинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридинил, пиридазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хинуклидинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазол, тиазолидинил, бензотиазолидинил, бензоазолидинил, дигидрофурил, тетрагидрофурил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, включая их частично ненасыщенные производные, но не ограничены ими.

Термин "возможно замещенный", когда его используют в сочетании с "арилом", "фенилом", "гетероарилом" или "гетероциклилом", означает арил, фенил, гетероарил или гетероциклил, который возможно замещен независимо заместителями в количестве от одного до четырех, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероалкила, гидроксиалкила, галогено (например F), нитро, циано, гидроксид, алкокси, амина, ациламина, моноалкиламина, диалкиламина, галогеноалкила, галогеноалкокси, гетероалкила, $-\text{COR}$ (где R представляет собой водород, алкил, фенил или фенилалкил), $-(\text{CR}'\text{R}'')_n-\text{COOR}$ (где n представляет собой целое число от 0 до 5, R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил и R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил) или $-(\text{CR}'\text{R}'')_n-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (где n представляет собой целое число от 0 до 5, R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил и R^a и R^b, независимо друг от друга, представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил).

Термин "уходящая группа" имеет значение, которое обычно связано с ним в химии органического синтеза, то есть означает атом или группу, замещаемые в условиях реакции замещения. Примеры уходящих групп включают галоген, алкан- или ариленсульфонилокси, такой как метансульфонилокси, этансульфонилокси, тиометил,

бензолсульфонилокси, тозилокси и тиенилокси, дигалогенофосфиноилокси, возможно замещенный бензилокси, изопропилокси, ацилокси, а также те группы, которые проиллюстрированы ниже в примерах соединения по изобретению, но не ограничены ими.

5 "Модулятор" означает молекулу, которая взаимодействует с мишенью. Эти взаимодействия включают агонист, антагонист и тому подобное, такие, как определено в данном описании, но не ограничены ими.

10 Термин "возможный" или "возможно" означает, что последующее описанное событие или условие может не обязательно иметь место и что данное описание включает случаи, где это событие или условие имеет место, и случаи, в которых оно не имеет места.

"Болезненное состояние" означает любое заболевание, состояние, симптом или показание.

15 "Инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" означает, что этот растворитель является инертным в условиях реакции, описываемой в связи с ним, и включает, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, хлороформ, метиленхлорид или дихлорметан, дихлорэтан, диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон, метанол, этанол, пропанол, 20 изопропанол, трет-бутанол, диоксан, пиридин и тому подобное. Если не указано противоположное, растворители, используемые в реакциях по настоящему изобретению, представляют собой инертные растворители.

25 "Фармацевтически приемлемый" означает то, что является полезным в приготовлении фармацевтической композиции, которая является в целом безопасной, нетоксичным и не является нежелательным ни биологически, ни в других отношениях, и включает то, что является приемлемым как для ветеринарного, так и для медицинского фармацевтического применения.

30 Термин "фармацевтически приемлемые соли" соединения означает соли, которые являются фармацевтически приемлемыми в соответствии с тем, как определено в данном описании, и которые обладают желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают:

35 соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, 40 фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкогептоновая кислота, глютаминовая кислота, гликолевая кислота, гидроксинафтольная кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пропионовая кислота, 45 салициловая кислота, янтарная кислота, винная кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и тому подобное, или

50 соли, образованные в результате либо замещения кислого протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо его взаимодействия с органическим или неорганическим основанием. Приемлемые органические основания включают диэтаноламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин, трометамин и тому подобное. Приемлемые неорганические основания

включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, образованные уксусной кислотой, соляной кислотой, серной кислотой, метансульфоновой кислотой, малеиновой кислотой, фосфорной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, натрием, калием, кальцием, цинком и магнием.

Должно быть понятно, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), такие, как определено в данном описании, вышеупомянутой соли присоединения кислоты.

Термины "про-лекарство" и "пролекарство", которые в данном описании можно использовать взаимозаменяемо, относятся к любому соединению, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство согласно формуле I *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства соединения формулы I готовят путем модификации одной или более функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, таким образом, чтобы данная(ые) модификация(и) могла(и) приводить к расщеплению *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства включают соединения формулы I, где группа гидроксил, amino или сульфгидрил в соединении формулы I связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с восстановлением свободной группы гидроксил, amino или сульфгидрил соответственно. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата), карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях формулы I, N-ацильные производные (например, N-ацетил) N-манниховы основания, основания Шиффа и енаминоны функциональных аминогрупп, оксимы, ацетали, кетали и енольные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп в соединениях формулы I и тому подобное, но не ограничены ими, смотри Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p.1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) и тому подобное.

"Защитная группа" или "защищающая группа" означает группу, которая избирательно блокирует один реакционноспособный сайт в полифункциональном соединении, так что химическую реакцию можно проводить избирательно при другом незащищенном реакционноспособном сайте, в том значении, которое обычно связано с ним в химии синтеза. Некоторые способы по данному изобретению основаны на использовании защитных групп, которые могут блокировать реакционноспособные атомы азота и/или кислорода, присутствующие в реагентах. Например, термины "амино-защищающая группа" и "азот-защищающая группа" в данном описании использованы взаимозаменяемо и относятся к тем органическим группам, которые предназначены для защиты атома азота от нежелательных реакций при выполнении методик синтеза. Типичные азот-защищающие группы включают трифторацетил, ацетамидо, бензил (Bn), бензилоксикарбонил (карбобензилокси, CBZ), пара-метоксибензилоксикарбонил, пара-нитробензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC) и тому подобное, но не ограничены ими. Специалистам в данной области техники известно, как выбрать группу, которую легко удалить и которая способна защитить от последующих реакций.

Термин "сольваты" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать молекулы растворителя в кристаллическом твердом состоянии так, что они присутствуют в

фиксированном молярном отношении, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат, когда растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем комбинации одной или более молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , где такая комбинация способна образовать один или более гидратов.

"Субъект" означает млекопитающее и немлекопитающее. Млекопитающее означает любого представителя класса млекопитающих, включающего людей; приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное, но не ограниченного ими. Примеры немлекопитающего включают птиц и тому подобное, но не ограничены ими. Термин "субъект" не указывает на конкретный возраст или пол.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения болезненного состояния является достаточным для осуществления такого лечения данного болезненного состояния. "Терапевтически эффективное количество" обычно изменяется в зависимости от соединения, болезненного состояния, подлежащего лечению, тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, пути и формы введения, мнения лечащего врача или ветеринара и других факторов.

Термины "определенные выше" и "определенные в данном описании", когда они относятся к переменной, включают посредством ссылки широкое определение данной переменной, а также предпочтительные, более предпочтительные и наиболее предпочтительные определения, если они есть.

"Лечение" или "терапия" болезненного состояния включает:

(1) предупреждение болезненного состояния, то есть осуществление воздействия, не позволяющего клиническим симптомам болезненного состояния развиваться у субъекта, который может быть подвержен болезненному состоянию или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не проявляет симптомов болезненного состояния;

(2) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку развития болезненного состояния или его клинических симптомов, или

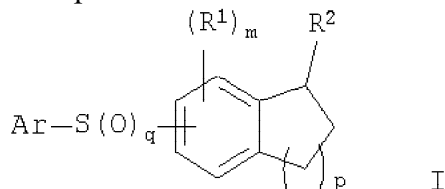
(3) облегчение болезненного состояния, то есть осуществление временной или постоянной ремиссии болезненного состояния или его клинических симптомов.

Термины "обработка", "приведение в контакт" и "взаимодействие", когда они относятся к химической реакции, означают добавление или смешивание двух или более реагентов в подходящих условиях с получением указанного и/или желаемого продукта. Следует принимать во внимание то, что реакция, которая дает указанный и/или желаемый продукт, может не обязательно являться результатом непосредственно объединения двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть может существовать одно или более промежуточных соединений, которые образуются в данной смеси, которая, в конечном счете, приводит к образованию указанного и/или желаемого продукта.

В целом номенклатура, используемая в данной заявке, основана на AUTONOM™ v.4.0, компьютеризованной системе Beilstein Institute для образования систематической номенклатуры IUPAC.

Химические структуры, приведенные в данном описании, были получены с использованием ISIS® версия 2.2. Любая открытая валентность, присутствующая у атома углерода, кислорода или азота в структурах, приведенных в данном описании, указывает на присутствие водорода.

5 Должно быть понятно, что в объем данного изобретения включены не только различные изомеры, которые могут существовать, но также различные смеси изомеров, которые могут быть образованы. Кроме того, в объем настоящего изобретения также включены сольваты и соли соединений формулы I:

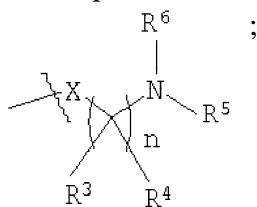


15 или их фармацевтически приемлемой соли,
где m имеет значение от 0 до 3;
 p имеет значение от 1 до 3;
 q имеет значение 0, 1 или 2;

20 Ar представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный 5-12-членный гетероарил;

каждый R^1 независимо представляет собой галогено, C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -галогеноалкил, C_{1-12} -гетероалкил, циано, $-S(O)_q-R^a$, $-C(=O)-NR^bR^c$, $-SO_2-NR^bR^c$, $-N(R^d)-C(=O)-R^e$ или $-C(=O)-R^e$, где q имеет значение от 0 до 2, каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой водород или C_{1-12} -алкил и R^e представляет собой водород, C_{1-12} -алкил, C_{1-12} -алкокси или гидроксид;

R^2 представляет собой



35 X представляет собой $-O-$ или $-NR^7-$;

n имеет значение 2 или 3;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород или C_{1-12} -алкил, или R^3 и R^4 вместе могут образовывать $-C(O)-$;

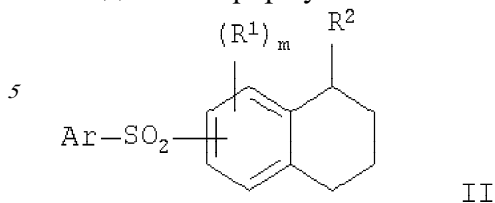
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-12} -алкил, или R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое возможно включает дополнительный гетероатом, выбранный из O , N и S , или один из R^5 и R^6 и один из R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое возможно включает дополнительный гетероатом, выбранный из O , N и S , и

R^7 представляет собой водород или C_{1-12} -алкил.

В некоторых воплощениях формулы I p имеет значение 1 или 2 и в конкретных воплощениях r имеет значение 2. Во многих воплощениях q имеет значение 2.

В некоторых воплощениях формулы I Ar представляет собой арил или 5-12-членный гетероарил, который возможно замещен одним или более галогено и предпочтительно одним или более F .

В некоторых воплощениях соединения по изобретению могут представлять собой соединения формулы II:



где m , Ar , R^1 и R^2 являются такими, как определено в данном описании.

10 В некоторых воплощениях формулы I и формулы II r имеет значение 1 или 2 и в конкретных воплощениях r имеет значение 1. Во многих воплощениях m имеет значение 0 или 1 и R^1 предпочтительно представляет собой галогено. В некоторых воплощениях Ar представляет собой возможно замещенный арил, такой как фенил или
15 нафтил, каждый из которых возможно замещен (например, галогено, предпочтительно F). В других воплощениях Ar может представлять собой возможно замещенный гетероарил, такой как тиенил, пиридил или пиримидил, каждый из которых возможно замещен (например, галогено, предпочтительно F).

20 В некоторых воплощениях изобретения соединения имеют формулу I и формулу II, где n равно 2 и X представляет собой -O-. В таких воплощениях оба R^5 и R^6 могут представлять собой водород или, альтернативно, один из R^5 и R^6 может представлять собой водород, тогда как другой представляет собой C_{1-12} -алкил, предпочтительно метил. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 2 и X
25 представляет собой -O-, R^3 и R^4 представляют собой водород. В еще одних воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 2 и X представляет собой -O-, R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать четырех- - шестичленное кольцо. В других воплощениях формулы I и
30 формулы II, где n имеет значение 2 и X представляет собой -O-, R^3 и R^4 вместе могут образовывать -C(O)-.

В некоторых воплощениях изобретения соединения имеют формулу I и формулу II, где n равно 2 и X представляет собой -NR⁷-. В таких воплощениях оба R^5 и R^6 могут
35 представлять собой водород или, альтернативно, один из R^5 и R^6 может представлять собой водород, тогда как другой представляет собой C_{1-12} -алкил, предпочтительно метил. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 2 и X представляет собой -NR⁷-, R^3 и R^4 представляют собой водород. В еще одних воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 2 и X представляет
40 собой -NR⁷-, R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать четырех- шестичленное кольцо. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 2 и X представляет собой -NR⁷-, R^3 и R^4 вместе могут образовывать -C(O)-.

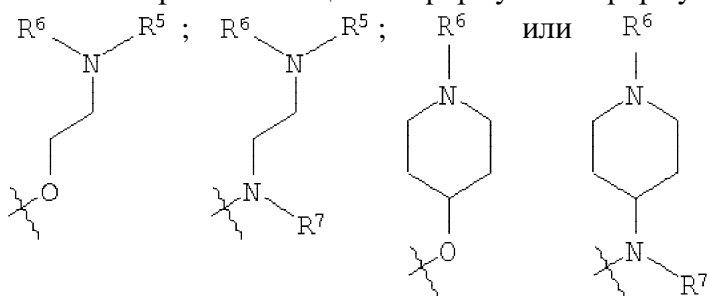
45 В некоторых воплощениях изобретения соединения имеют формулу I и формулу II, где n равно 3 и X представляет собой -O-. В таких воплощениях оба R^5 и R^6 могут представлять собой водород или, альтернативно, один из R^5 и R^6 может представлять собой водород, тогда как другой представляет собой C_{1-12} -алкил, предпочтительно
50 метил. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -O-, R^3 и R^4 представляют собой водород. В еще одних воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -O-, R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут

образовывать четырех- - шестичленное кольцо. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -O-, R³ и R⁴ вместе могут образовывать -C(O)-. В еще одних дополнительных воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -O-, один из R⁵ и R⁶ и один из R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать четырех- - шестичленное кольцо, предпочтительно шестичленное кольцо.

В некоторых воплощениях изобретения соединения имеют формулу I и формулу II, где n равно 3 и X представляет собой -NR⁷-. В таких воплощениях оба R⁵ и R⁶ могут представлять собой водород или, альтернативно, один из R⁵ и R⁶ может представлять собой водород, тогда как другой представляет собой C₁₋₁₂-алкил, предпочтительно метил. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -NR⁷-, R³ и R⁴ представляют собой водород. В еще одних воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -NR⁷-, R⁵ и R⁶ вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать четырех- - шестичленное кольцо. В других воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -NR⁷-, R³ и R⁴ вместе могут образовывать -C(O)-. В еще одних дополнительных воплощениях формулы I и формулы II, где n имеет значение 3 и X представляет собой -NR⁷-, один из R⁵ и R⁶ и один из R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать четырех- - шестичленное кольцо, предпочтительно шестичленное кольцо.

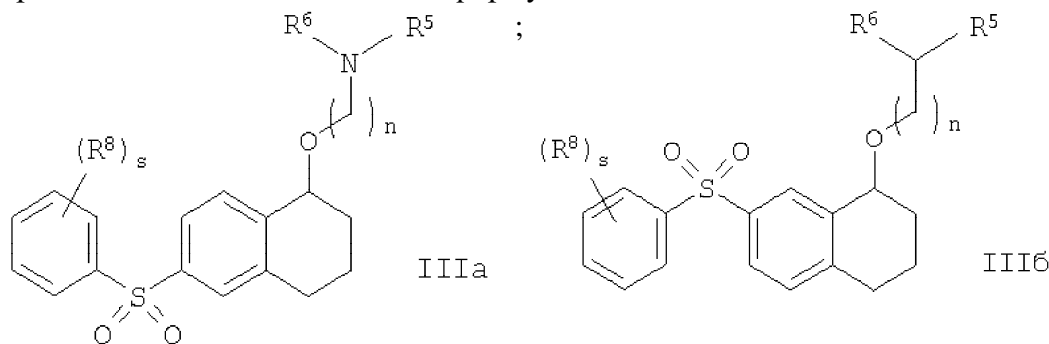
В некоторых воплощениях формулы I и формулы II R² может представлять собой C₁₋₁₂-аминоалкил.

В некоторых воплощениях формулы I и формулы II R² может представлять собой



где R⁵, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено в данном описании.

Более конкретно, в некоторых воплощениях соединения по изобретению могут представлять собой соединения формулы IIIa или IIIб:



где s имеет значение от 0 до 4;

каждый R⁸ независимо представляет собой галогено, C₁₋₁₂-алкил,

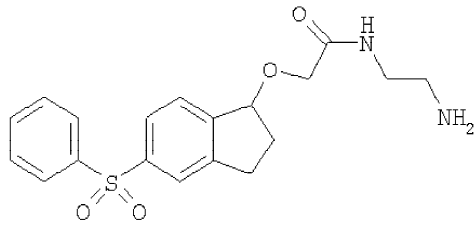
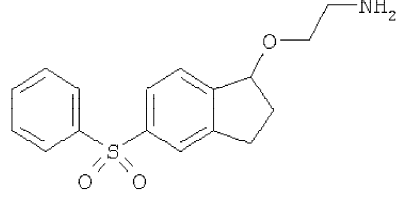
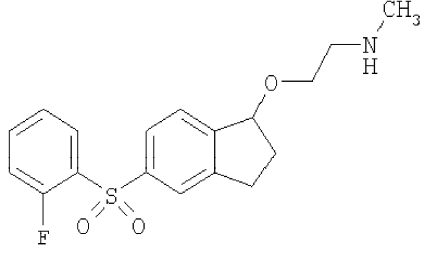
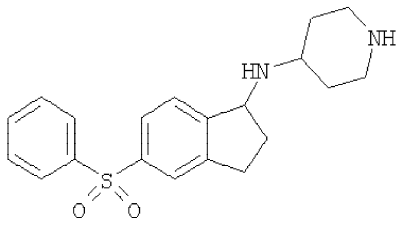
C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-галогеноалкил, C₁₋₁₂-гетероалкил, циано, -S(O)_t-R⁸, -C(=

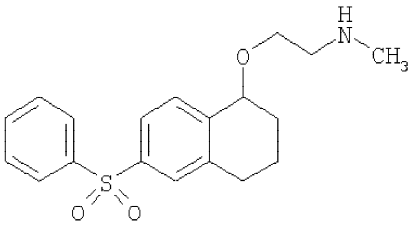
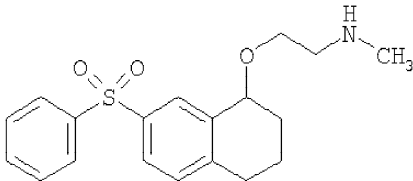
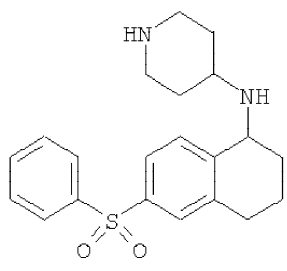
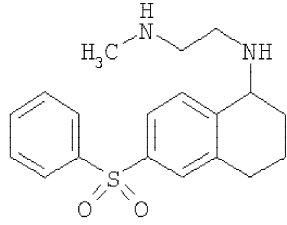
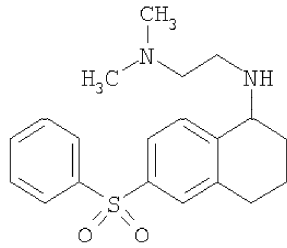
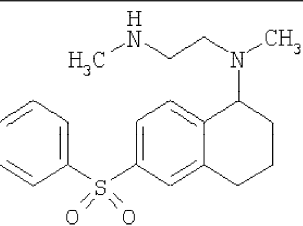
O)NR^bR^c, -SO₂-NR^bR^c, -N(R^d)-C(=O)-R^e или -C(=O)-R⁶, где г имеет значение от 0 до 2, каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород или C₁₋₁₂-алкил и R^e представляет собой водород, C₁₋₁₂-алкил, C₁₋₁₂-алкокси или гидроксильную группу, и R⁶ является таким, как определено в данном описании.

В некоторых воплощениях формулы IIIa или IIIb s имеет значение от 0 до 2 и каждый R⁸ независимо представляет собой галогено, C₁₋₁₂-алкил, C₁₋₁₂-алкокси или C₁₋₁₂-галогеноалкил. Во многих из таких воплощений n имеет значение 2. Более предпочтительно, когда такие соединения представляют собой соединения формулы IIIa. В таких воплощениях R⁵ может представлять собой водород и R⁶ может представлять собой метил.

Когда любой из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d и R^e в данном описании представляет собой алкил или содержит алкильную группировку, такой алкил предпочтительно представляет собой низший алкил, то есть C₁-C₆-алкил, и более предпочтительно C₁-C₄-алкил.

Типичные соединения согласно изобретению приведены в таблице 1 вместе с точкой плавления или спектром масс M+H, и с каждым соединением связаны экспериментальные примеры (описанные ниже). Точки плавления, указанные в таблице 1, во многих случаях приведены для соответствующих солей присоединения.

ТАБЛИЦА 1			
№	Структура	Название	Т.пл. или M+H
1		N-(2-Аминоэтил)-2-(5-бензолсульфонииндан-1-илокси)ацетамид	375
2		2-(5-Бензолсульфонииндан-1-илокси)этиламин	318
3		{2-[5-(2-Фторбензолсульфонил)индан-1-илокси]этил} метиламин	350
4		(5-Бензолсульфонииндан-1-ил)пиперидин-4-иламин	357

5		[2-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил] метиламин	346
10		[2-(7-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил] метиламин	346
15		(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)пиперидин-4-иламин	371
20		N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамин	345
25		N'-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N,N-диметилэтан-1,2-диамин	111,6-119,8°C
30		N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамин	359
35			
40			

В другом аспекте изобретения предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения болезненного состояния центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I). Данное болезненное состояние может включать, например, психозы, шизофрению, маниакальные депрессии, неврологические расстройства, нарушения памяти, синдром дефицита внимания, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера или болезнь Хантингтона.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения

расстройства желудочно-кишечного тракта у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы (I).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем использования ряда методик, изображенных на иллюстративных схемах реакций синтеза, приведенных и описанных ниже.

Исходные вещества и реагенты, используемые в получении данных соединений, обычно либо имеются в продаже от таких поставщиков, как Aldrich Chemical Co., либо получены с помощью методик, известных специалистам в данной области техники, приведенные ниже методики описаны в таких ссылках, как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; и Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 2004, Volumes 1-56. Приведенные ниже схемы реакций синтеза являются только иллюстрацией некоторых методик, с помощью которых могут быть синтезированы соединения по настоящему изобретению, и в данных схемах реакций синтеза могут быть сделаны различные модификации, которые могут быть предложены специалисту в данной области техники посредством ссылки на описание, содержащееся в данной заявке.

Исходные вещества и промежуточные соединения, приведенные на схемах реакций синтеза, могут быть выделены и, если требуется, очищены с использованием стандартных методик, включающих фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное, но не ограниченных ими. Такие вещества могут быть характеризованы с использованием стандартных средств, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано противоположное, реакции, приведенные в данном описании, предпочтительно проводить в атмосфере инертного газа, при атмосферном давлении, при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 150°C , более предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 125°C и наиболее предпочтительно и удобно проводить приблизительно при комнатной температуре (или при температуре окружающей среды), например приблизительно при 20°C .

Приведенная ниже Схема А иллюстрирует одну из методик синтеза, используемых для получения соединений по изобретению, где X, Ar, m, p, q, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено в данном описании. Известно много путей синтеза инданов и тетралинов, которые могут быть использованы в получении соединений по изобретению, и методика, приведенная на Схеме А, является всего лишь одной из типичных методик. Конкретные примеры использования методики, приведенной на Схеме А, предложены в нижеследующем разделе Эксперименты.

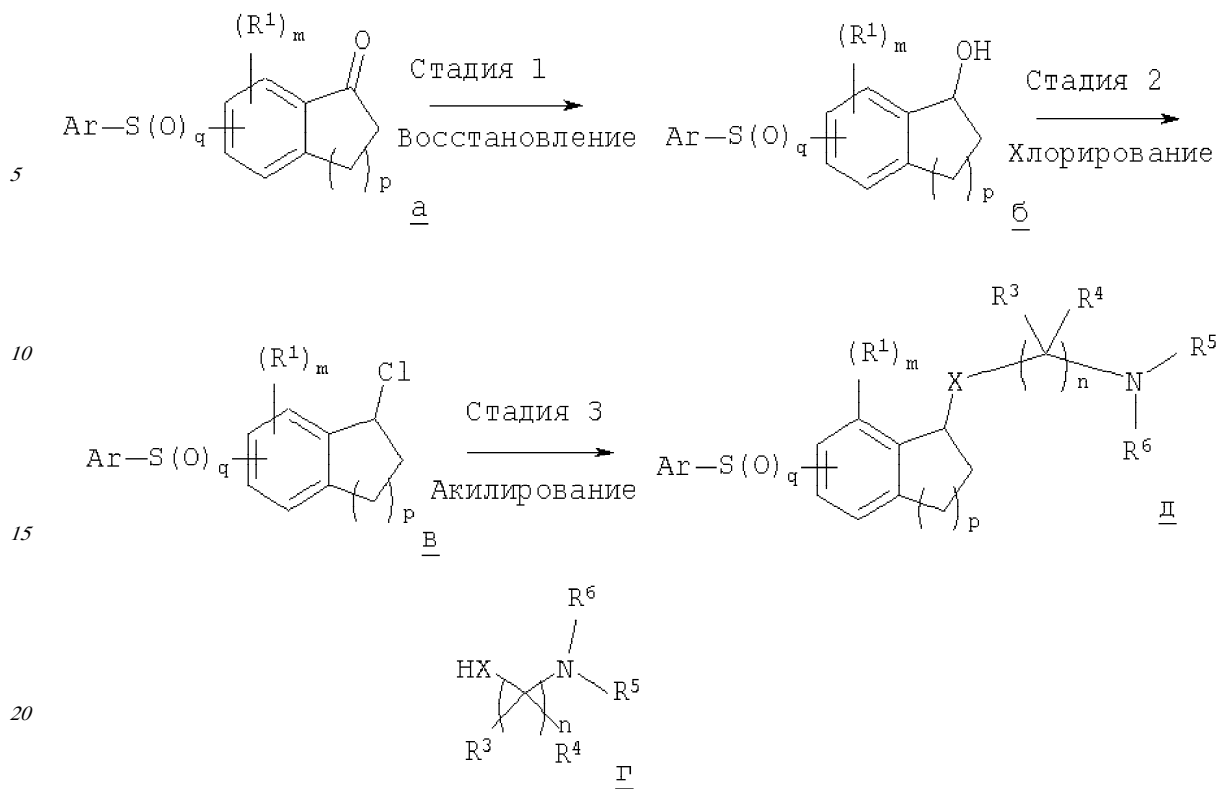


СХЕМА А

25 На стадии 1, Схема А, кетон а восстанавливают с получением соответствующего спирта б. Кетон может включать, например, арилсульфонилнданон, где q имеет значение 2 и p имеет значение 1, арилсульфонилтетралинон, где q имеет значение 2 и p имеет значение 2, арилсульфонилбензоазепинон, где q имеет значение 2 и p имеет значение 3, или подобный кетон согласно изобретению. Соответственно, на этой

30 стадии могут быть использованы арилсульфанилкетон (q=0) и арилсульфинилкетон (q=1). Кетоны а могут быть получены с помощью различных методик, известных в данной области техники, и конкретные примеры получения таких соединений приведены ниже в разделе Эксперименты данного описания. Реакция восстановления

35 на стадии 1 может быть выполнена путем обработки кетона а борогидридом натрия в условиях мягкого протонного растворителя.

На стадии 2 спирт б подвергают хлорированию с получением хлорнитрилового соединения в. Данная реакция может быть выполнена с использованием

40 тионилхлорида в условиях неполярного растворителя.

Реакцию алкилирования выполняют на стадии 3, подвергая взаимодействию соединение г и соединение хлора в с получением соединения д, которое представляет собой соединение формулы 1 по изобретению. В соединении г X может представлять собой -O- или -NR⁷-, где R⁷ является таким, как определено выше. Когда один или оба

45 из R⁵ и R⁶ представляют собой водород, на данной стадии можно применять подходящие методики введения или снятия защитных групп.

Допустимы многие вариации методики, приведенной на Схеме А, которые обычно совершенно очевидны специалистам в данной области техники. В некоторых

50 воплощениях, где X представляет собой O, стадии 2 и 3 могут быть заменены реакцией O-алкилирования путем обработки соединения б подходящим галоидным аминоалкилом или галоидным гетероалкилом, который затем может быть модифицирован введением функциональной аминогруппы.

Конкретные детали получения соединений формулы I описаны ниже в разделе
Примеры.

Соединения по изобретению обладают избирательным сродством к 5-НТ
рецепторам, включая 5-НТ₆- и 5-НТ_{2A}-рецептор или оба этих рецептора, и как таковые
будут полезны, как ожидается, в лечении некоторых расстройств ЦНС, таких как
болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, тревога, депрессия, маниакальная
депрессия, психоз, эпилепсия, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства
настроения, мигрень, болезнь Альцгеймера (усиление когнитивной памяти),
расстройства сна, расстройства приема пищи, такие как анорексия, булимия и
ожирение, приступы панического расстройства, акатизия, синдром дефицита внимания
и гиперактивности (СДВГ), синдром дефицита внимания (СДВ), абстиненция,
обусловленная злоупотреблением лекарственных средств, таких как кокаин, этанол,
никотин и бензодиазепины, шизофрения, а также расстройства, ассоциированные с
травмой спинного мозга и/или травмой головы, такие как гидроцефалия. Также
ождается, что такие соединения будут полезны в лечении некоторых ЖК (желудочно-
кишечных) расстройств, таких как функциональное расстройство кишечника и
синдром раздраженного кишечника.

Тестирование

Фармакология соединений по данному изобретению была определена с помощью
общепризнанных в данной области техники методик. In vitro методики определения
сродства тестируемых соединений к 5-НТ₆-рецептору и 5-НТ_{2A}-рецептору описаны
ниже.

Введение и фармацевтическая композиция

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие по
меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его отдельный
изомер, рацемическую или нерацемическую смесь его изомеров, или его
фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с по меньшей мере одним
фармацевтически приемлемым носителем, и возможно другими терапевтическими
и/или профилактическими ингредиентами.

Обычно соединения по настоящему изобретению вводят в терапевтически
эффективном количестве любым из способов введения, общепринятых для агентов,
которые подходят для аналогичного использования. Подходящие диапазоны доз
обычно составляют 1-500 мг в сутки, предпочтительно 1-100 мг в сутки и наиболее
предпочтительно 1-30 мг в сутки, в зависимости от многочисленных факторов, таких
как тяжесть заболевания, которое лечат, возраста и относительного состояния
здоровья субъекта, эффективности используемого соединения, пути и формы введения,
показаний для назначения данного введения и предпочтений и опыта лечащего врача.
Средний специалист в области лечения таких заболеваний обычно способен, без
чрезмерного экспериментирования и полагаясь на свой личный опыт и описание
данной заявки, определить терапевтически эффективное количество соединений по
настоящему изобретению для данного заболевания.

Обычно соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических
препаратов, включающих препараты, подходящие для перорального (включая
транsbуккальное и сублингвальное), ректального, назального, местного,
пульмонального, вагинального или парентерального (включая внутримышечное,
внутриартериальное, интратекальное, подкожное и внутривенное) введения, или
препараты в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции.
Предпочтительным способом введения обычно является пероральный с

использованием подходящего режима введения суточных доз, который можно регулировать в соответствии с тяжестью заболевания.

5 Соединение или соединения по настоящему изобретению вместе с одним или более стандартными адьювантами, носителями или разбавителями могут находиться в форме фармацевтических композиций и в стандартной лекарственной форме. Данные фармацевтические композиции и стандартные лекарственные формы могут содержать стандартные ингредиенты в стандартных пропорциях, с дополнительными активными соединениями и агентами или без них, и эти стандартные лекарственные формы могут 10 содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с назначенным диапазоном суточной дозы, который должен быть использован. Данные фармацевтические композиции можно применять в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, в виде полутвердых веществ, порошков, препаратов с замедленным высвобождением, или в виде жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или заполненные капсулы для 15 перорального использования; или в форме суппозиторий для ректального или вагинального введения; или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального использования. Препараты, содержащие приблизительно один (1) миллиграмм активного ингредиента или, в общем случае, от приблизительно 0,01 до приблизительно ста (100) миллиграммов на таблетку соответственно являются подходящими типичными стандартными лекарственными формами.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде 25 препарата, представленного большим количеством разнообразных лекарственных форм для перорально введения. Данные фармацевтические композиции и лекарственные формы в качестве активного компонента могут содержать соединения или соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемый носитель может быть как твердым 30 веществом, так и жидкостью. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, корригенты, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, таблеточные 35 разрыхлители или инкапсулирующее вещество. В порошках носитель обычно представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешан в подходящих пропорциях с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, и спрессован согласно требуемой форме и размеру. 40 Данные порошки и таблетки предпочтительно содержат от приблизительно одного (1) до приблизительно семидесяти (70) процентов активного соединения. Подходящие носители включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, 45 натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавкий воск, масло какао и тому подобное, но не ограничены ими. Термин "препарат" предназначен для того, чтобы включить препарат активного соединения с инкапсулирующим веществом, в качестве носителя, образующим капсулу, в которой активный компонент, с носителем или без него, 50 окружен носителем, который находится в ассоциации с активным компонентом. Аналогично включены облатки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки могут находиться в виде твердых форм, подходящих для перорально введения.

Другие формы, подходящие для перорального введения, включают препараты в жидкой форме, включающие эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии, или препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения, непосредственно перед использованием, в препараты в жидкой форме. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгирующие агенты, например, такие, как лецитин, сорбитанмоноолеат, или гуммиарабик. Водные растворы могут быть приготовлены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красящих веществ, корригентов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии могут быть приготовлены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие агенты. Препараты в твердой форме включают растворы, суспензии и эмульсии и могут содержать, кроме активного компонента, красящие вещества, корригенты, стабилизаторы, буферные агенты, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата для парентерального введения (например, путем инъекции, например болюсной инъекции, или продолженной инфузии) и могут быть представлены в стандартной лекарственной форме в ампулах, заранее заполненных шприцах, контейнерах для малообъемной инфузии или в упаковке лекарственных средств для многократного приёма с добавленным консервантом. Данные композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях, например растворы в водном полиэтиленгликоле. Примеры масляных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры (например, этилолеат) и могут содержать такие агенты для препаратов, как консерванты, увлажняющие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в форме порошка, полученного путем асептического выделения стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора для растворения перед использованием подходящим наполнителем, например стерильной, апиrogenной водой.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата для местного введения в эпидермис в форме мазей, кремов или лосьонов, или в форме трансдермального пластыря. Мази и кремы, например, могут быть приготовлены в виде препарата на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или желатинирующих агентов. Лосьоны могут быть приготовлены в виде препарата на водной или масляной основе и обычно также содержат один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или окрашивающих агентов. Препараты, подходящие для местного введения в рот включают лепешки, содержащие активные агенты в ароматизированной основе, обычно в сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата для введения в форме суппозиториев. Сначала плавят низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и диспергируют до гомогенного состояния, например, путем перемешивания активной компонент. Затем расплавленную гомогенную смесь вливают в формы подходящих размеров, оставляют охлаждаться и застывать.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов для вагинального введения (пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие кроме активного ингредиента такие носители, которые, как известно, являются подходящими в данной области).

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата для назального введения. Данные растворы или суспензии вводят прямо в назальную полость с помощью стандартных средств, например капельницей, пипеткой или распылителем. Данные препараты могут быть предложены в форме, содержащей однократную или многократную дозу. В последнем случае такое введение может быть достигнуто, когда пациент вводит подходящий, заданный объем раствора или суспензии капельницей или пипеткой. В случае спрея такое введение может быть достигнуто, например, с помощью дозирующего распыляющего пульверизатора.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата для аэрозольного введения, особенно в дыхательные пути, включая интраназальное введение. Соединение обычно представлено частицами маленького размера, например порядка пяти (5) микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен с помощью известных в данной области техники методик, например путем микронизации. Активный ингредиент присутствует в аэрозольной упаковке с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC), например дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан, или углекислый газ, или другой подходящий газ. Аэрозоль обычно может содержать также поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарства можно контролировать дозирующим клапаном. Альтернативно, активные ингредиенты могут присутствовать в форме сухого порошка, например в форме порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (PVP). Порошковый носитель обычно образует гель в полости носа. Данная порошковая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, например в форме капсул или картриджей, например, желатиновых, или блистерных упаковок, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора.

Когда требуется, препараты могут быть приготовлены с кишечнорастворимыми покрытиями, адаптированными для введения с замедленным или контролируемым высвобождением активного ингредиента. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата, предназначенного для устройств трансдермальной или подкожной доставки лекарства. Данные системы доставки являются предпочтительными, когда необходимо замедленное высвобождение соединения и когда является важным соблюдение больным схемы лечения. В трансдермальных системах доставки соединения часто закрепляются на прилипающей к коже твердой подложке. Представляющее интерес соединение также может быть комбинировано с веществом, способствующим проникновению, например с Azone (1-додecilазациклопептан-2-оном). Системы доставки с

замедленным высвобождением вводят подкожно в субдермальный слой хирургическим путем или путем инъекции. В данных субдермальных имплантатах соединение инкапсулировано в растворимой в липидах оболочке, например в силиконовом каучуке, или в биodeградируемом полимере, например в полимолочной

кислоте. Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой препарат в упаковке, где упаковка содержит дискретные количества препарата, такой как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Стандартная лекарственная форма может представлять собой также одну капсулу, таблетку, облатку или лепешку, или она может представлять собой подходящее количество любой из них в упакованной

форме. Другие подходящие фармацевтические носители и их препараты описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Типичные фармацевтические препараты, содержащие соединение по настоящему изобретению описаны ниже в примерах.

ПРИМЕРЫ

Чтобы дать возможность специалистам в данной области более ясно понимать и применять на практике настоящее изобретение, ниже приведены подготовительные примеры и примеры. Их следует рассматривать только как иллюстративные и типичные, но не ограничивающие объем изобретения.

Подготовительный пример 1

6-Бензолсульфонил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он

Методику синтеза, описанную в данном подготовительном примере, выполняли в соответствии с процессом, приведенным на Схеме Б.

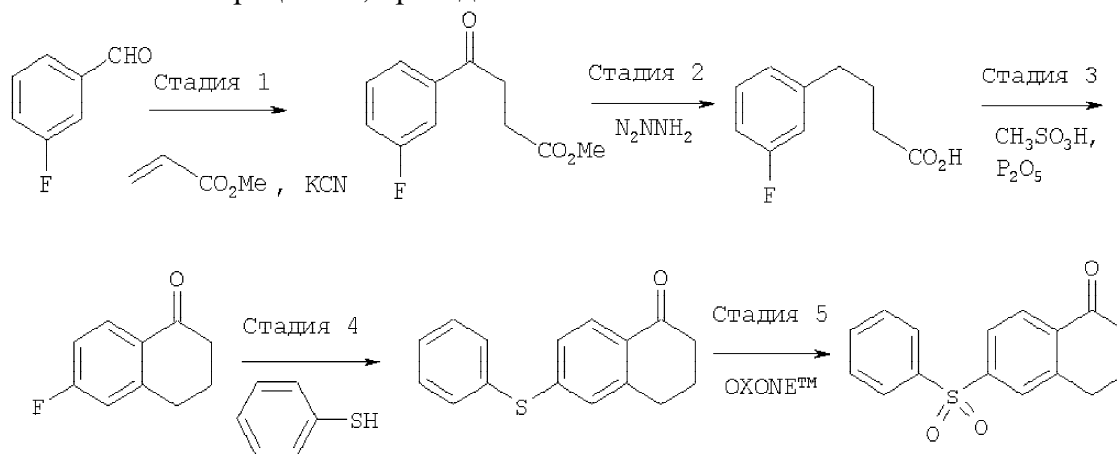
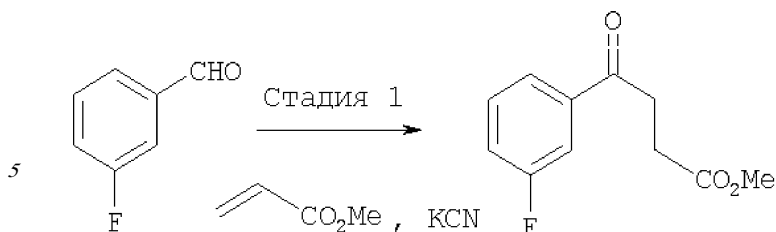


СХЕМА Б

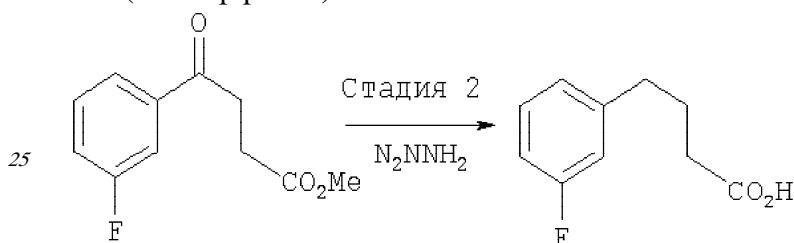
Стадия 1

Метилвый эфир 4-(3-фторфенил)-4-оксопентаноной кислоты



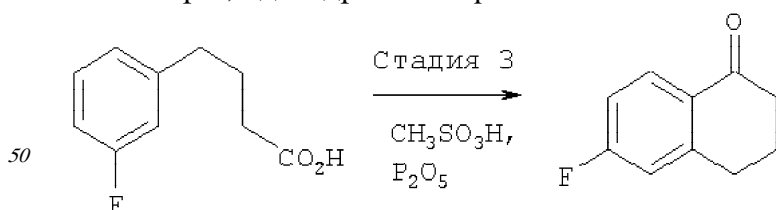
10 Раствор 3-фторбензальдегида (35,38 г, 285,07 мкл) в 35 мл диметилформамида (DMF) добавляли к нагретому (48°C) раствору метилакрилата (26,28 мл, 25,03 г, 290,7 ммоль) и порошкообразному KCN в атмосфере аргона. Данную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов и затем вливали в 500 мл воды. Водную фазу дважды экстрагировали 500 мл Et₂O (диэтилового эфира) и один раз 250 мл EtOAc (этилацетата). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенный рассолом и затем сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали при 15 пониженном давлении с получением 50,89 г (242,2 ммоль, 84,93%) метилового эфира 4-(3-фторфенил)-4-оксомаляной кислоты в виде масла. МС(масс-спектрометрия): 211 (M+H)⁺.

20 Стадия 2
4-(3-Фторфенил)маляная кислота



30 Раствор метилового эфира 4-(3-фторфенил)-4-оксомаляной кислоты (28,27 г, 134,49 ммоль), моногидрата гидразина (26,1 мл, 26,93 г, 537,96 ммоль) и KOH (22,64 г, 403,47 ммоль) в этиленгликоле (150 мл) нагревали до температуры дефлегмации в атмосфере аргона и подвергали дефлегмации в течение 2 часов. Данную реакционную смесь охлаждали и разбавляли 1,5 литрами воды, добавляли 500 мл Et₂O и эту смесь подкисляли путем добавления 6 М HCl при перемешивании, затем добавляли еще 500 35 мл Et₂O. Органический слой удаляли и водный слой дважды экстрагировали, используя каждый раз по 250 мл смеси Et₂O/EtOAc (3:1) из объема 500 мл. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным рассолом и затем сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с 40 получением буроватого масла, которое элюировали через силикагель с использованием смеси гексаны/EtOAc (9:1). После удаления растворителя при пониженном давлении получали 18,44 г (101,21 ммоль, 75,26 %) 4-(3-фторфенил)маляной кислоты в виде масла. МС: 183 (M+H)⁺.

45 Стадия 3
6-Фтор-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он

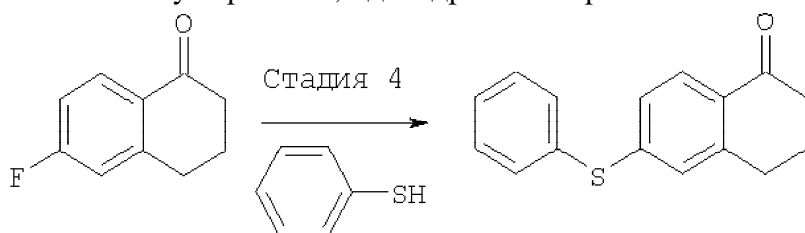


Раствор метансульфоновой кислоты (75 мл) и P₂O₅ перемешивали при 85°C в

течение 15 минут; к этому моменту времени большая часть P_2O_5 уже растворялась. Добавляли по каплям еще 15 мл метансульфоновой кислоты и смесь перемешивали при $85^\circ C$ в течение 2 часов. Данную реакционную смесь вливали в 500 мл воды и дважды экстрагировали 400 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, водой и насыщенным рассолом и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением масла, которое элюировали через силикагель с использованием смеси гексаны/EtOAc (9:1). После удаления растворителя при пониженном давлении получали 6,06 г (36,91 ммоль, 53,97%) 6-фтор-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она в виде желтого масла. МС: 165 (M+H)⁺

Стадия 4

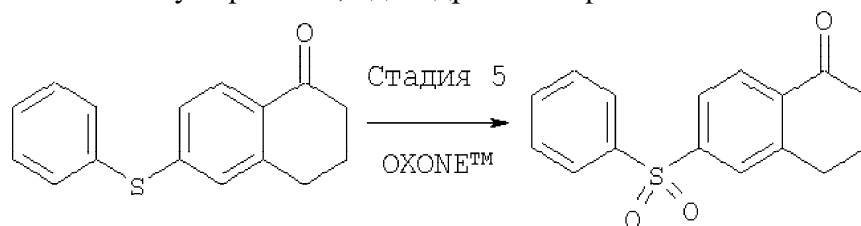
6-Фенилсульфанил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он



Раствор 6-фтор-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (5,51 г, 33,56 ммоль), бензолтиола (4,07 г, 3,79 мл, 36,92 ммоль) и K_2CO_3 (9,28 г, 67,12 ммоль) в 50 мл N-метилпирролидинона (NMP) нагревали до $80^\circ C$ в атмосфере аргона и перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 часов. Данную реакционную смесь вливали в 500 мл воды и разбавляли 300 мл EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали 250 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным рассолом и затем сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением масла, которое элюировали через силикагель с использованием смеси гексаны/EtOAc (9:1). После удаления растворителя при пониженном давлении получали 8,05 г (31,65 ммоль, 94,31%) 6-фенилсульфанил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она в виде бледно-желтого масла. МС: 255 (M+H)⁺.

Стадия 5

6-Бензолсульфонил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он



Раствор 6-фенилсульфанил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (8,05 г, 31,65 ммоль) в смеси MeOH (метанол)/MeCN (ацетонитрил) (50 мл каждого) перемешивали при комнатной температуре. OXONE™ (моноперсульфат калия, 77,83 г, 126,60 ммоль) растворяли в 50 мл воды и добавляли к перемешиваемой реакции. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный водный остаток разбавляли 500 мл воды и трижды экстрагировали 300 мл EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, насыщенным рассолом и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением масла, которое элюировали через силикагель гексаном, затем хлороформом. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 6,55 г (22,87 ммоль, 72,27%) 6-бензолсульфонил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она в виде

белого твердого вещества, которое перекристаллизовали из смеси EtO₂/гексаны. МС: 287 (M+H)⁺.

Аналогично, с использованием вышеупомянутой методики с 3-хлорбензолтиолом на стадии 4, получали 6-(3-хлорбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он.
 5 МС: 287 (M+H)⁺.

Подготовительный пример 2

7-Бензолсульфонил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он

Методику синтеза, описанную в данном подготовительном примере, выполняли в
 10 соответствии с процессом, приведенным на Схеме В.

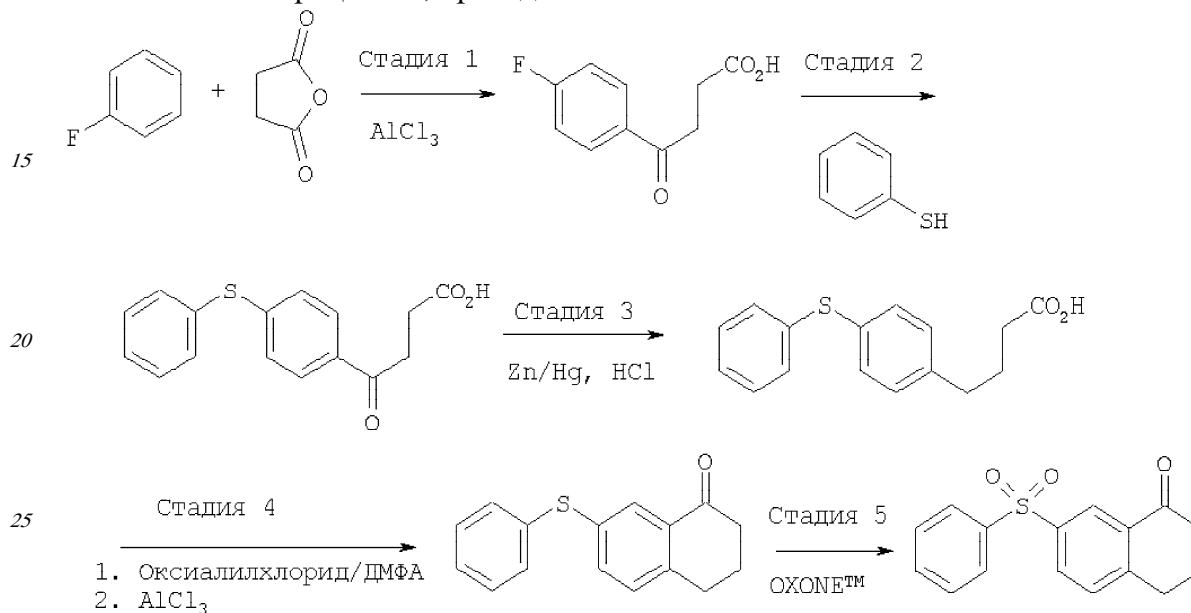
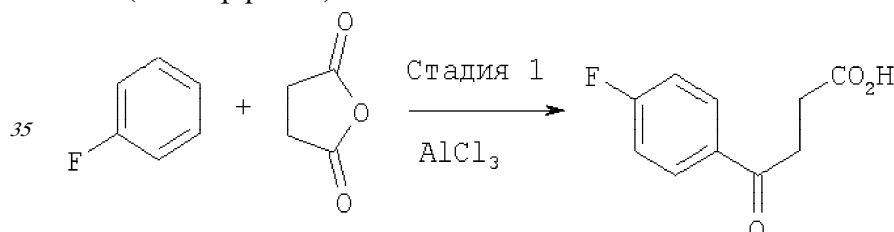


СХЕМА В

30 Стадия 1

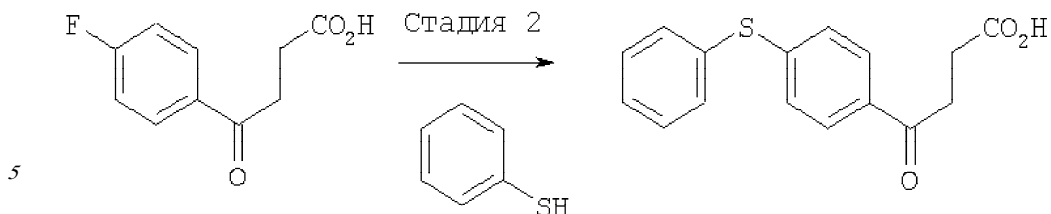
4-(4-Фторфенил)-4-оксомаляная кислота



40 Фторбензол (50 мл, 530 ммоль) и трёххлористый алюминий (156 г, 1,17 моль) добавляли к 500 мл метиленхлорида и реакционную смесь перемешивали. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли янтарный ангидрид (50 г, 500 ммоль), весь за один прием, и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали, осторожно добавляя 10% HCl,
 45 и реакционную смесь добавляли к 500 мл воды. Данную водную смесь дважды экстрагировали 250 мл метиленхлорида, объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении с получением 62 г (316 ммоль, 59,6%) 4-(4-фторфенил)-4-оксомаляной кислоты в виде неочищенного твердого вещества. МС: 197 (M+H)⁺.

50 Стадия 2

4-Оксо-4-(4-фенилсульфанилфенил)маляная кислота

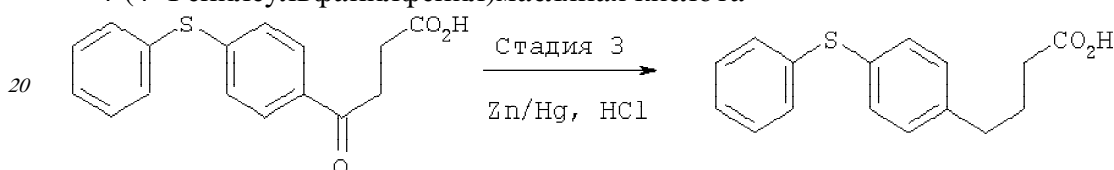


10 4-(4-Фторфенил)-4-оксомаляную кислоту (10,0 г, 51 ммоль), тиофенол (5,2 г, 51 ммоль) и порошкообразный карбонат калия (13,8 г, 100 ммоль) добавляли к 25 мл диметилсульфоксида (ДМСО). Эту реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов, затем охлаждали и разбавляли путем добавления 250 мл воды. Данную водную смесь экстрагировали три раза 100 мл EtOAc, объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении с получением 11 г (38,5 ммоль, 75,5%) 4-оксо-4-(4-фенилсульфанилфенил)маляной кислоты в виде

15 неочищенного твердого вещества. МС: 287 (M+H)⁺.

Стадия 3

4-(4-Фенилсульфанилфенил)маляная кислота

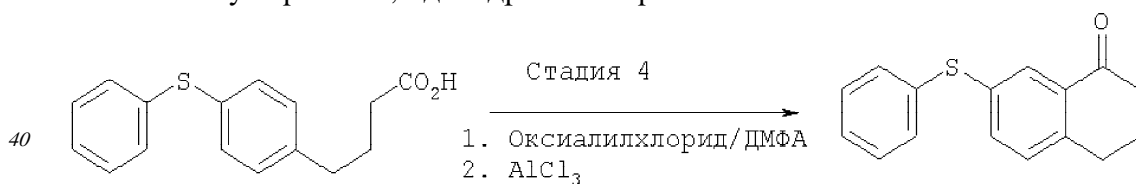


25 Порошкообразный цинк (66 г) промывали 2% HCl, добавляли к раствору HgCl₂ (6 г) в 50 мл 6 М HCl. Эту смесь интенсивно встряхивали в течение 5 минут и избыток жидкости декантировали. Затем смесь добавляли к механически перемешиваемой суспензии 4-оксо-4-(4-фенилсульфанилфенил)маляной кислоты (6,5 г, 22,7 ммоль) в 450 мл 6 М HCl и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 суток. Затем смесь декантировали, удаляя избыток HCl, и гасили путем добавления 250 мл воды. Данную водную смесь экстрагировали три

30 раза 100 мл EtOAc и объединенные органические слои сушили при пониженном давлении с получением 5,0 г (18,4 ммоль, 81%) 4-(4-фенилсульфанилфенил)маляной кислоты в виде неочищенного твердого вещества. МС: 273 (M+H)⁺.

Стадия 4

7-Фенилсульфанил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он

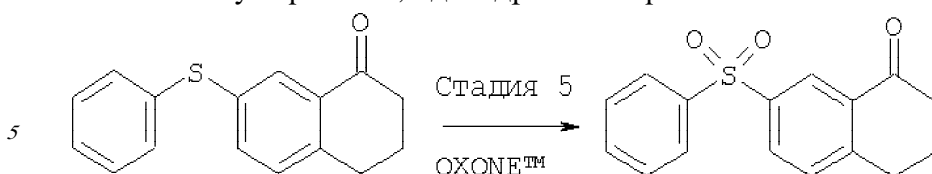


45 4-(4-Фенилсульфанил-фенил)-маляную кислоту (5,0 г, 18,4 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Добавляли оксалилхлорид (1,8 мл, 20 ммоль) и одну каплю ДМФА, данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем упаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 40 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли трёххлористый алюминий (0,85 г, 25 ммоль), весь за один прием. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и гасили путем добавления 2% HCl. Данную водную смесь экстрагировали дважды 100 мл EtOAc, объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и упаривали с получением 2,54 г (10 ммоль, 55,5%) 7-фенилсульфанил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она в виде смолистого

50 остатка. МС: 255 (M+H)⁺.

Стадия 5

7-Бензолсульфонил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он



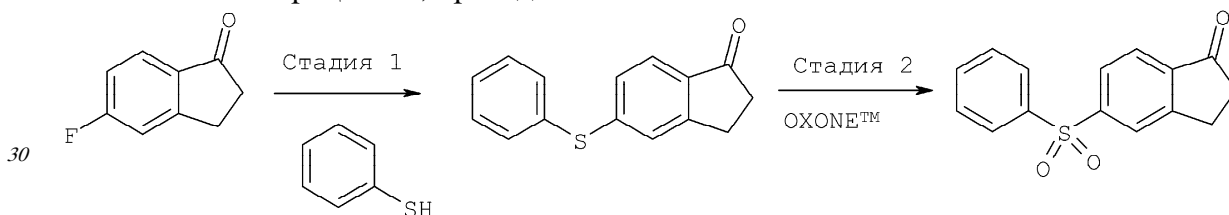
7-Фенилсульфанил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он растворяли в 50 мл MeOH и перемешивали при комнатной температуре. OXONE™ (13,5 г, 22 ммоль) растворяли в 10 мл воды и добавляли к перемешиваемой реакции. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный водный остаток разбавляли 200 мл воды и три раза экстрагировали 100 мл EtOAc. Объединенные экстракты сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением масла, которое элюировали через силикагель смесью 1:1 EtOAc/гексаны. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 1,7 г (5,9 ммоль, 59%) 7-бензолсульфонил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она в виде масла. МС: 287 (М+Н)⁺.

Аналогично, с использованием вышеупомянутой методики с 4-фторбензолтиолом на стадии 2, получали 7-(4-фторбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он. МС: 287 (М+Н)⁺.

Подготовительный пример 3

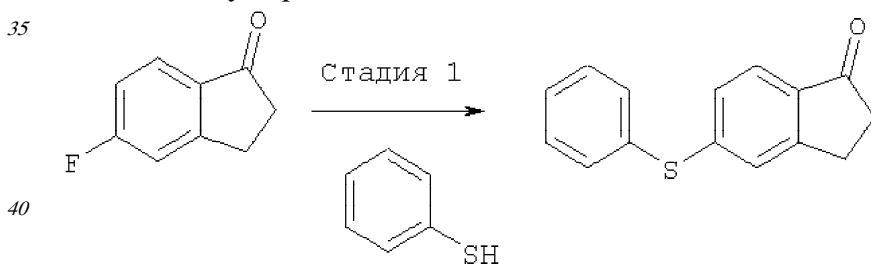
5-Фенилсульфонилиндан-1-он

Методику синтеза, описанную в данном подготовительном примере, выполняли в соответствии с процессом, приведенным на Схеме Г.



Стадия 1

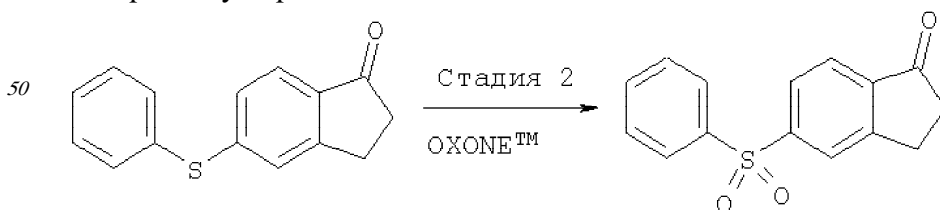
5-Фенилсульфанилиндан-1-он



5-Фтор-1-инданон от Aldrich Sigma Chemical Co. (Cat №18566-3) обрабатывали бензолтиолом в присутствии карбоната калия с использованием методики стадии 4 примера 1 с получением 5-фенилсульфанилиндан-1-она. МС: 241 (М+Н)⁺.

Стадия 2

5-фенилсульфонилиндан-1-он



5-Фенилсульфанилиндан-1-он обрабатывали OXONE™ с использованием методики стадии 5 примера 1 с получением 5-фенилсульфонилиндан-1-она. МС: 273 (M+H)⁺.

Пример 1

[2-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил]метиламин

Методику синтеза, описанную в данном примере, выполняли в соответствии с процессом, приведенным на Схеме Д.

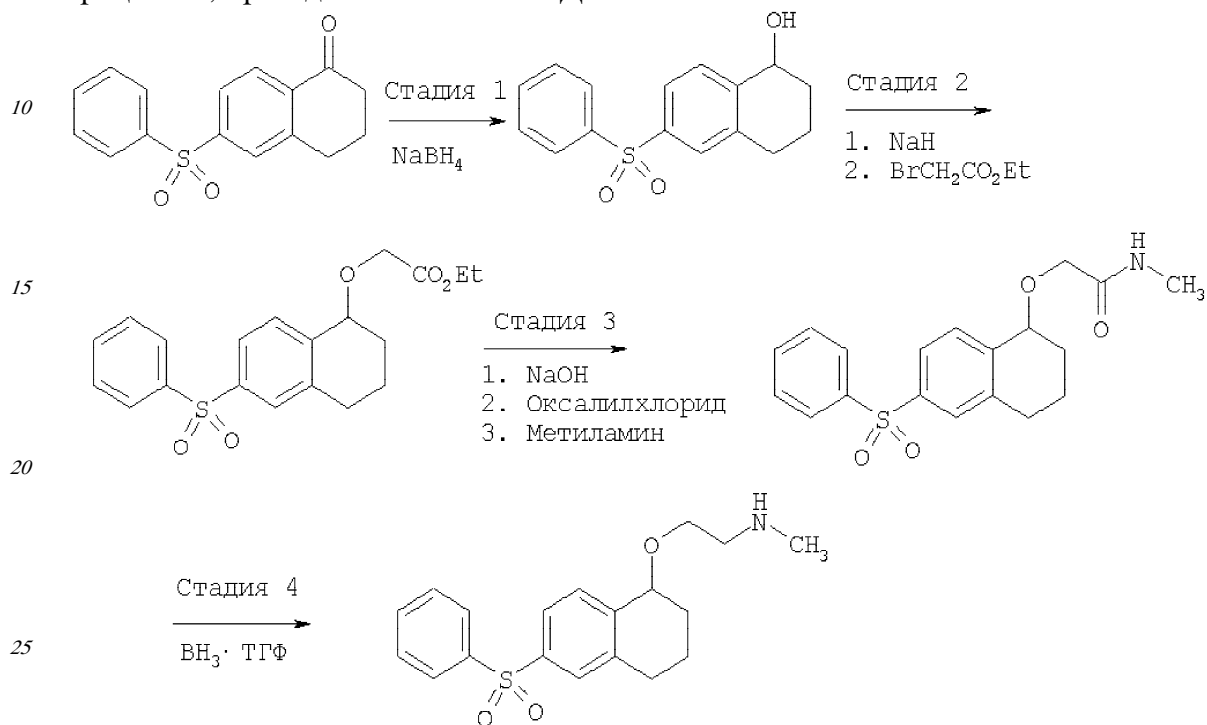
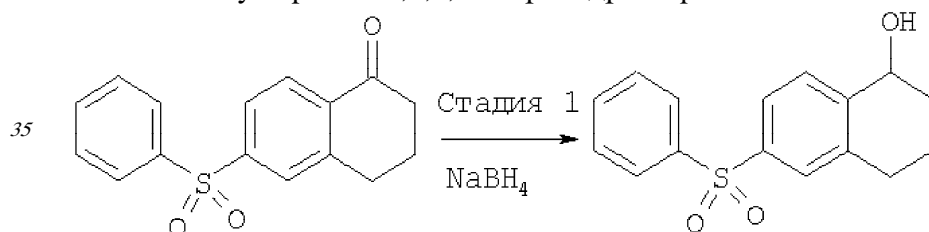


СХЕМА Д

Стадия 1

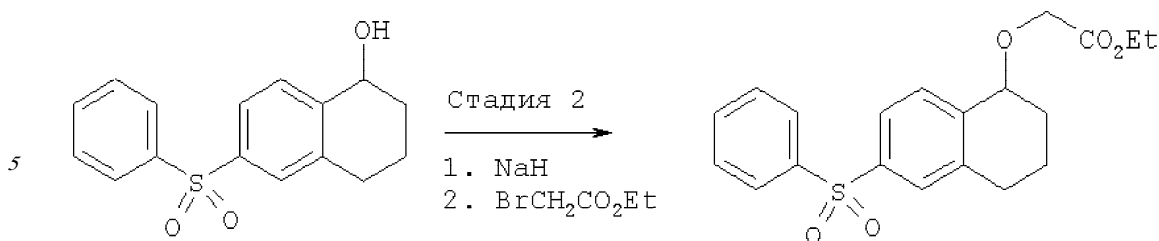
6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол



6-Бензолсульфонил-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-он (1,31 г, 4,6 ммоль) и борогидрид натрия (0,35 г, 9,3 ммоль) добавляли к 50 мл метанола и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем в реакционную смесь добавляли воду (200 мл) и получали осадок в виде белых кристаллов, которые собирали путем фильтрации и сушили в атмосфере N₂ с получением 1,2 г (4,16 ммоль, 90%) 6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола, МС: 289 (M+H)⁺.

Стадия 2

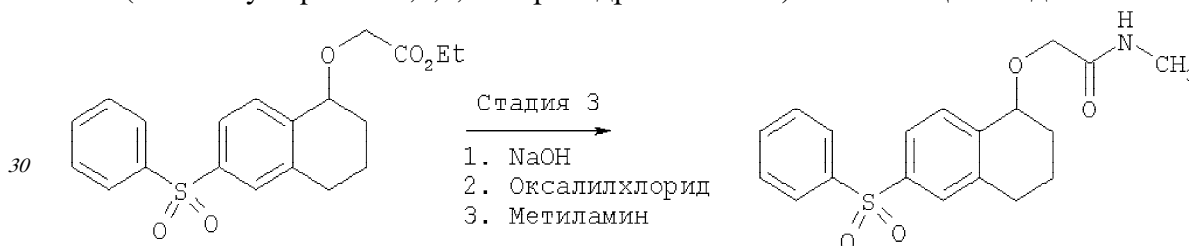
Этиловый эфир (6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)уксусной кислоты



6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол (1,2 г, 4,16 ммоль) растворяли в 60 мл сухого ДМФА и данную реакционную смесь охлаждали в ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (0,2 г 60% твердого вещества в масле, промытого гексанами), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 минут. По каплям добавляли этилбромацетат (0,55 мл) и перемешивание продолжали в течение трех часов, в течение которых реакционной смеси дали возможность нагреться до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли воду (250 мл) и данную водную смесь дважды экстрагировали 150 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением масла, которое элюировали через силикагель при умеренном давлении смесью 4:1 EtOAc/гексаны. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 0,75 г (2,0 ммоль, 48%) этилового эфира (6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)уксусной кислоты в виде масла. МС: 375 (M+H)⁺.

Стадия 3

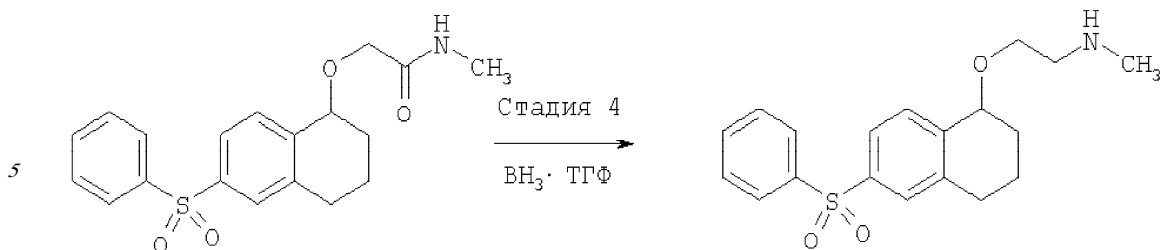
25 2-(Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-1-илокси)-N-метилацетамид



Этиловый эфир (6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)уксусной кислоты (0,75 г, 2,0 ммоль) растворяли в 25 мл метанола и добавляли водный NaOH (15 мл 25% раствора). Данную реакционную смесь нагревали до 50°C в течение десяти минут, затем охлаждали, разбавляли 20 мл воды и подкисляли путем добавления 1 н. HCl. Полученную водную смесь три раза экстрагировали 100 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 30 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ), добавляли оксалилхлорид (0,8 мл) и диметилформамид (одну каплю). Данную реакционную смесь перемешивали в течение четырех часов в атмосфере азота при комнатной температуре, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 25 мл диоксана и полученный раствор по каплям добавляли к раствору 2,0 г метиламингидрохлорида в 25 мл 1 н. NaOH при 0°C. Полученный осадок собирали, сушили на воздухе и элюировали через силикагель при умеренном давлении смесью 4:1 EtOAc/гексаны. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 0,6 г (1,67 ммоль, 83,5%) (2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)-N-метилацетамида в виде масла. МС: 360 (M+H)⁺.

Стадия 4

[2-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил]метиламин



10 (2-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)-N-метилацетамид (0,7 г, 1,9 ммоль) растворяли в 25 мл сухого ТГФ. Добавляли боргидрид (10 мл 1 н. раствора в ТГФ) и данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение трех часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали и добавляли 25 мл 25% водного раствора HCl. Эту реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 10 минут, охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Водный остаток 15 подщелачивали путем добавления по каплям 1 н. водного NaOH и эту водную смесь три раза экстрагировали 50 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над MgSO₄. Остаток перекристаллизовали из смеси Et₂O/MeOH/HCl с получением 380 мг (1,1 ммоль, 58%)

20 [2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)-этил] метиламингидрохлорида. МС: 346 (M+H)⁺.

Аналогично получали

25 {2-[5-(2-фторбензолсульфонил)индан-1-илокси]этил} метиламин, МС: 350 (M+H)⁺ и [2-(7-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил]метиламин, МС: 346 (M+H)⁺,

начиная на стадии 1 с 5-(2-фторфенилсульфонил)индан-1-она и 7-бензолсульфонил-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она соответственно.

Пример 2

30 N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамин

Методику синтеза, описанную в данном примере, выполняли в соответствии с процессом, приведенным на Схеме Е.

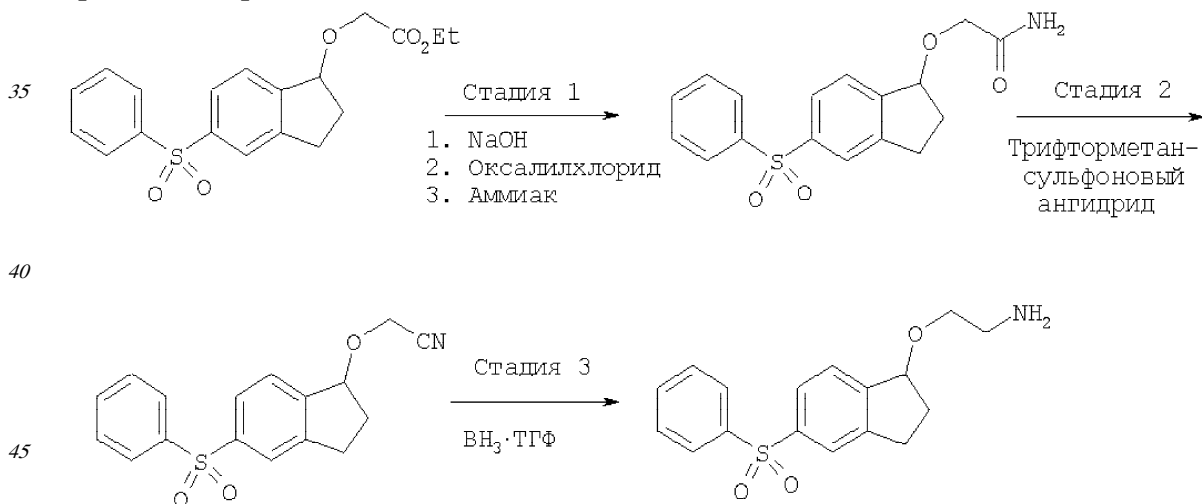
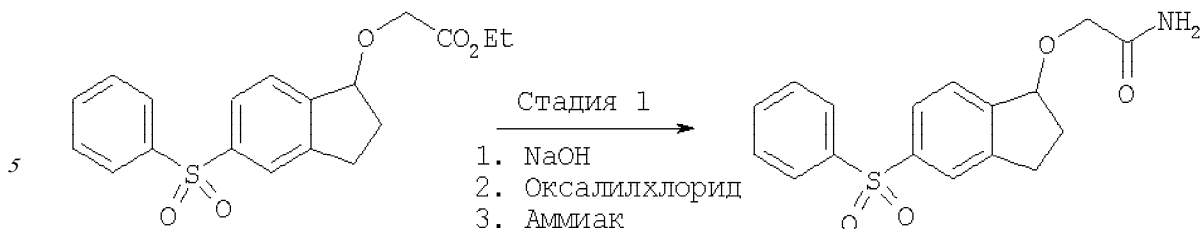


СХЕМА Е

Стадия 1

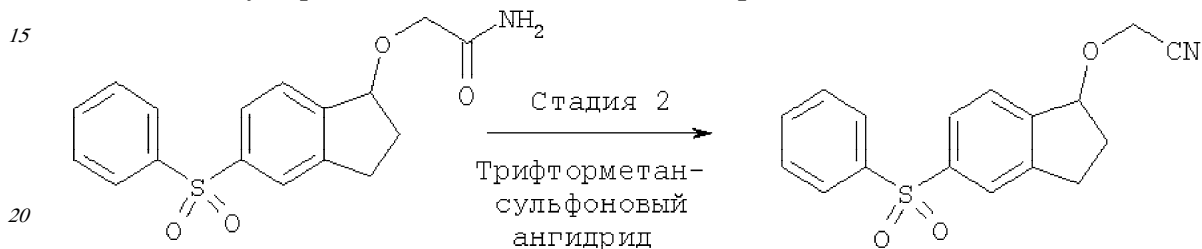
50 2-(5-Бензолсульфонилиндан-1-илокси)ацетамид



2-(5-Бензолсульфонилндан-1-илокси)ацетамид получали из этилового эфира (6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)уксусной кислоты с использованием методики стадии 3 примера 1, где метиламингидрохлорид заменяли на аммиак. МС: 332 (M+H)⁺.

Стадия 2

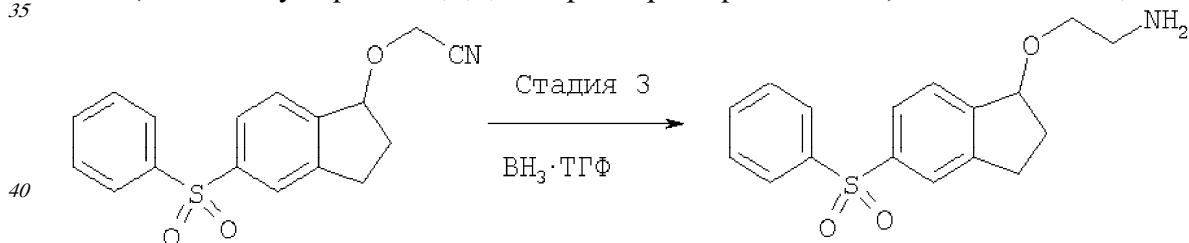
(5-Бензолсульфонилндан-1-илокси)ацетонитрил



2-(5-Бензолсульфонилндан-1-илокси)ацетамид (1,1 г, 3,3 ммоль) растворяли в 10 мл пиридина, данную реакционную смесь перемешивали и охлаждали в ледяной бане. Добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (2 мл) и реакционной смеси дали возможность нагреться до комнатной температуры. Реакцию останавливали путем добавления 100 мл 10% водной HCl и водную фазу дважды экстрагировали 150 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над MgSO₄, остаток очищали с помощью хроматографии при умеренном давлении путем элюирования через силикагель с использованием смеси EtOAc/гексаны (1:5) и в результате получали 0,5 г (1,6 ммоль, 48,5%) (5-бензолсульфонилндан-1-илокси)ацетонитрила. МС: 314 (M+H)⁺.

Стадия 3

N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамин

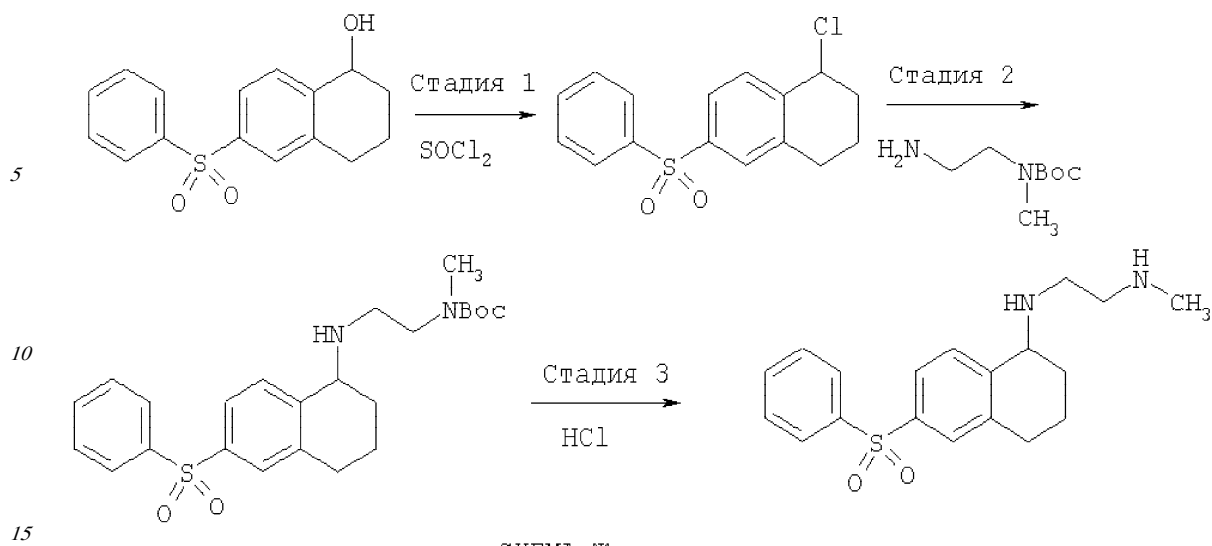


(5-Бензолсульфонилндан-1-илокси)ацетонитрил восстанавливали до N-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамина с использованием боргидрида в ТГФ в результате выполнения методики стадии 4 Примера 1. МС: 318 (M+H)⁺.

Пример 3

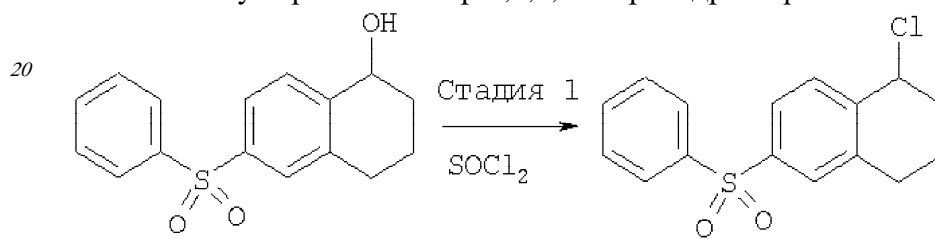
N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамин

Методику синтеза, описанную в данном примере, выполняли в соответствии с процессом, приведенным на Схеме Ж.



Стадия 1

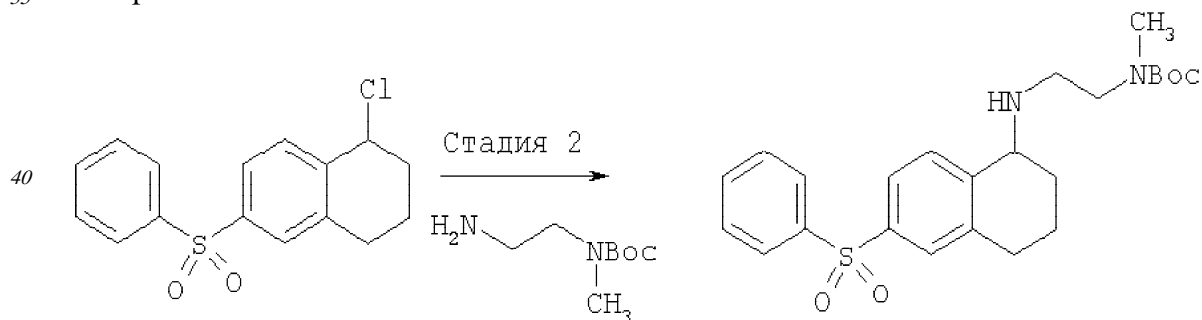
6-Бензолсульфонил-1-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин



6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол (0,65 г, 2,26 ммоль) растворили в 50 мл толуола и добавляли 1 мл тионилхлорида. Данную реакцию подвергали дефлегмации в течение одного часа и затем охлаждали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-бензолсульфонил-1-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталина (0,6 г, 86,3%) в виде неочищенного масла. МС: 308 (M+H)⁺.

Стадия 2

трет-Бутиловый эфир [2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино)этил]метилкарбаминовой кислоты



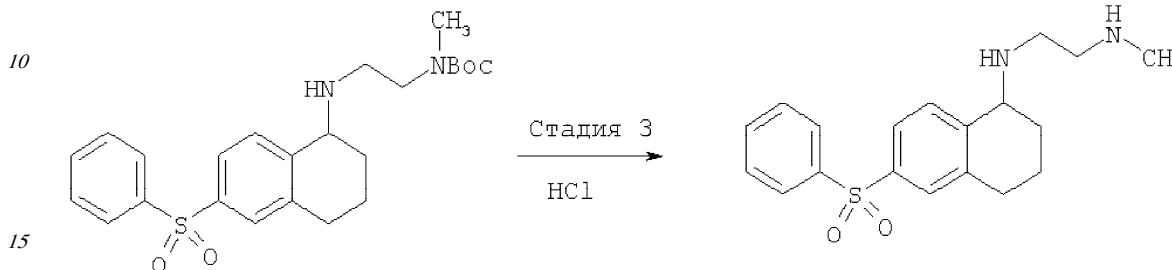
45 6-Бензолсульфонил-1-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин (0,6 г, 1,95 ммоль), трет-бутиловый эфир (2-аминоэтил)метилкарбаминовой кислоты (0,512 г, 2,925 ммоль), иодид натрия (0,1 г) и карбонат калия (0,5 г) добавляли к 50 мл ацетонитрила и данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 120 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 200 мл воды. Данную водную смесь дважды экстрагировали 200 мл EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное масло элюировали через силикагель (с помощью

50

хроматографии умеренного давления) с использованием для элюирования смеси EtOAc/гексаны 20%/80%. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 0,4 г (0,9 ммоль, 46%) трет-бутилового эфира [2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино)этил]метилкарбаминовой кислоты в виде масла. МС: 446 (M+H)⁺.

Стадия 3

N-(6-Бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамин



трет-Бутиловый эфир [2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино)этил]метилкарбаминовой кислоты (0,4 г, 0,9 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и добавляли 20 мл 10% HCl в Et₂O. Данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение одного часа и затем охлаждали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси EtOH-Et₂O с получением 0,3 г (0,87 ммоль, 97%) N-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N'-метилэтан-1,2-диамина в виде гидрохлоридной соли. МС: 345 (M+H)⁺.

Дополнительные соединения, полученные с использованием методики примера 3, приведены в Таблице 1.

Пример 4

Препараты

Фармацевтические препараты для доставки различными путями готовят в виде препарата таким образом, как показано в приведенных ниже таблицах. "Активный ингредиент" или "активное соединение" в контексте этих таблиц означает одно или более соединений формулы I.

Композиция для перорального введения

Ингредиент	% масса/массу
Активный ингредиент	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

Ингредиенты смешивают и распределяют в капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 100 мг; одна капсула приблизительно соответствует полной суточной дозе.

Композиция для перорального введения

Ингредиент	% масса/массу
Активный ингредиент	20,0%
Стеарат магния	0,5%
Натрийкроскармеллоза	2,0%
Лактоза	76,5%
PVP (поливинилпирролидин)	1,0%

Ингредиенты объединяют и гранулируют с использованием растворителя, такого

как метанол. Затем препарат сушат и формуют в таблетки (содержащие приблизительно 20 мг активного соединения) с помощью подходящей таблеточной машины.

Композиция для перорального введения

5

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлористый натрий	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Кристаллический сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Корригент	0,035 мл
Красящие вещества	0,5 мг
Дистиллированная вода	сколько требуется до 100 мл

10

15

Ингредиенты смешивают с получением суспензии для перорального введения.

Парентеральный препарат

20

Ингредиент	% масса/массу
Активный ингредиент	0,25 г
Хлористый натрий	сколько требуется для получения изотонического раствора
Вода для инъекции	100 мл

25

Активный ингредиент растворяют в порции воды для инъекции. Затем при перемешивании добавляют хлористый натрий в количестве, достаточном для получения изотонического раствора. В раствор вводят остаток воды для инъекции, фильтруют через 0,2-микронный мембранный фильтр и упаковывают в стерильных условиях.

30

Препарат суппозиторийев

Ингредиент	% масса/массу
Активный ингредиент	1,0%
Полиэтиленгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

35

Ингредиенты плавят, перемешивают в паровой бане и разливают по формам, содержащим в общей массе 2,5 г.

40

Препарат для местного введения

Ингредиент	граммы
Активное соединение	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Вазелиновое масло	5
Вазелин	10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	сколько требуется до 100 г

45

50

Все ингредиенты, за исключением воды, объединяют и нагревают при перемешивании до приблизительно 60°C. Затем при интенсивном перемешивании,

чтобы получить эмульсию ингредиентов, добавляют достаточное количество воды, нагретой до приблизительно 60°C, и затем добавляют столько воды, сколько требуется для получения общей массы приблизительно 100 г.

Назальные препараты в форме спрея

5 Некоторые водные суспензии, содержащие от приблизительно 0,025 до 0,5 процентов активного соединения, готовят в виде назальных препаратов в форме спрея. Данные препараты возможно содержат такие неактивные ингредиенты, как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, 10 декстроза и тому подобное. Для подведения pH может быть добавлена соляная кислота. Назальные препараты в форме спрея могут быть доставлены с помощью дозирующего распылителя для назального спрея, обычно доставляющего приблизительно 50-100 микролитров препарата на впрыскивание. Обычный режим введения доз представляет собой 2-4 впрыскивания каждые 4-12 часов.

15 Пример 5

Исследования связывания радиолигандов

Данный пример иллюстрирует исследования соединения формулы I путем *in vitro* связывания радиолигандов.

20 *In vitro* активность связывания соединений по данному изобретению определяли следующим образом. Двукратные измерения сродства 5-HT₆-лиганда выполняли путем конкурентного связывания [³H]LSD на клеточных мембранах, полученных из клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих рекомбинантный 5-HT₆-рецептор 25 человека. Двукратные измерения сродства 5-HT_{2A}-лиганда выполняли путем конкурентного связывания [³H]кетансерина (3-(2-(4-(4-фторбензоил)пиперидинол)этил)-2,4(1H,3H)-хиназолиндиона) на клеточных мембранах, полученных из клеток СНО-К1, стабильно экспрессирующих рекомбинантный 5-HT_{2A}-рецептор человека. Мембраны из клеточных линий НЕК293 30 приготавливали с использованием методики, описанной Monsma et al., *Molecular Pharmacology*, Vol.43 pp.320-327 (1993), а из клеточных линий СНО-К1 таким образом, как описано Bonhaus et al., *Br J Pharmacol.* Jun; 115(4): 622-8 (1995). При определении сродства к 5-HT₆-рецептору все измерения выполняли в буфере для анализа, 35 содержащем 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM аскорбиновой кислоты, pH 7,4, при 37°C, в реакционном объеме 250 микролитров. При определении сродства к 5-HT_{2A}-рецептору все измерения выполняли в буфере для анализа, содержащем 50 mM Tris-HCl, 5 mM аскорбиновой кислоты, 4 mM CaCl₂, pH 7,4, при 32°C, в реакционном объеме 250 микролитров. Аналитические пробирки, содержащие 40 [³H]LSD или [³H]кетансерин (5 нМ), конкурирующий лиганд и мембрану, инкубировали в водном термостатированном шейкере в течение 75 минут при 37°C (5-HT₆) или в течение 60 минут при 32°C (5-HT_{2A}), фильтровали в Packard GF-B планшетах (предварительно смоченных 0,3% PEI (полиэтиленимином)) с 45 использованием 96-луночного харвестера клеток Packard и промывали 3 раза охлажденным до 0°C 50 mM Tris-HCl. Связывание [³H]LSD или [³H]кетансерина определяли по числу радиоактивных распадов в минуту с использованием Packard TopCount.

50 Вытеснение [³H]LSD или [³H]кетансерина из сайтов связывания количественно определяли путем приближения данных зависимости концентрация - связывание к 4-параметрическому логистическому уравнению

$$\text{связывание} = \text{базальное} + \left(\frac{\text{В}_{\text{max}} - \text{базальное}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{лиганд}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

где Hill представляет собой коэффициент Хилла, [лиганд] представляет собой концентрацию конкурирующего радиолиганда и IC_{50} представляет собой концентрацию радиолиганда, обеспечивающую половину от максимального специфического связывания радиолиганда. Окно специфического связывания представляет собой разницу между параметрами В_{max} и «базальное».

С использованием методики данного примера тестировали соединения формулы I, и было найдено, они являются селективными 5-НТ₆-антагонистами, селективными 5-НТ_{2А}-антагонистами или селективными антагонистами обоих рецепторов. Например, соединение 2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-илокси)этил] метиламин показывало рKi 8,74 для 5-НТ₆-рецептора и рKi 7,21 для 5-НТ_{2А}-рецептора.

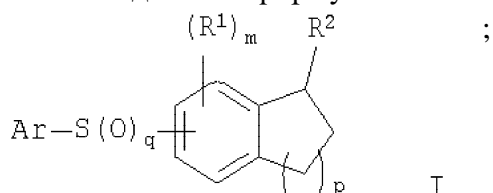
Пример 6

Усиление когнитивной способности

Свойства соединений по изобретению усиливать когнитивные способности может быть исследовано на модели научения животных: на модели "задачи распознавания объектов". Использовали самцов крыс Wistar (Charles River, The Netherlands) в возрасте 4 месяцев. Соединения приготавливали ежедневно, растворяли в физиологическом растворе и тестировали в трех дозах. Введение всегда давали в/б (внутрибрюшинно) (объем инъекции 1 мл/кг) за 60 минут до Т1. Скополамина гидробромид инъецировали через 30 минут после инъекции соединения. Два экспериментатора исследовали две равные группы тестирования, которые были сформированы из 24 крыс. Порядок тестирования доз определяли случайным образом. Эти эксперименты выполняли с использованием протокола двойного слепого исследования. Всех крыс обрабатывали один раз каждой из доз. Тест распознавания объектов выполняли таким образом, как описано Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



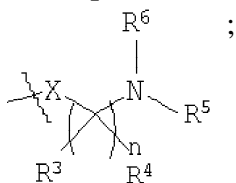
или его фармацевтически приемлемая соль,

где m имеет значение 0;

p имеет значение от 1 до 2;

q имеет значение 2;

Ar представляет собой фенил, возможно замещенный галогеном;



R^2 представляет собой

X представляет собой -O- или -NR⁷-;

n имеет значение 2 или 3;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой водород, или R³ и R⁴ вместе могут образовывать -C(O)-;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород или C₁₋₁₂-алкил, или один из R⁵ и R⁶ и один из R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать шестичленное кольцо; и

R⁷ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкил.

2. Соединение по п.1, где n имеет значение 2.

3. Соединение по п.2, где X представляет собой -O-.

4. Соединение по п.3, где R³ и R⁴ представляют собой водород.

5. Соединение по п.4, где R⁵ и R⁶ представляют собой водород.

6. Соединение по п.4, где один из R⁵ и R⁶ представляет собой водород, а другой представляет собой C₁₋₁₂алкил.

7. Соединение по п.2, где X представляет собой -NR⁷-.

8. Соединение по п.7, где R³ и R⁴ представляют собой водород.

9. Соединение по п.8, где один из R⁵ и R⁶ представляет собой водород, а другой представляет собой C₁₋₁₂алкил.

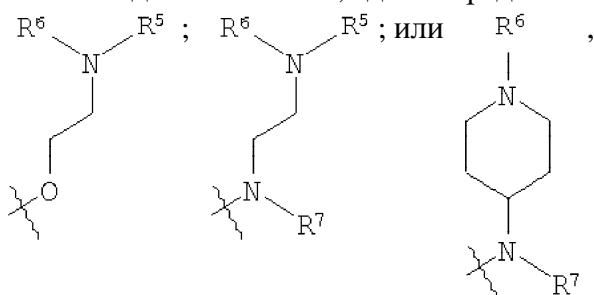
10. Соединение по п.1, где n имеет значение 3.

11. Соединение по п.10, где X представляет собой -O-.

12. Соединение по п.10, где X представляет собой -NR⁷-.

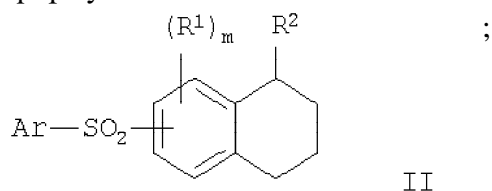
13. Соединение по п.12, где один из R⁵ и R⁶ и один из R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют шестичленное кольцо.

14. Соединение по п.1, где R² представляет собой:



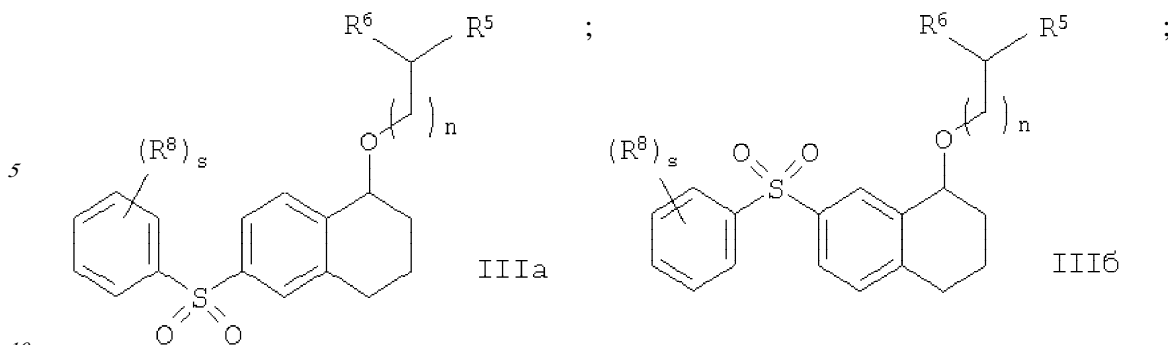
где R⁵, R⁶ и R⁷ являются такими, как изложено в п.1.

15. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы II:



и где Ar обозначает фенил, а m, R¹ и R² являются такими, как изложено в п.1.

16. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIa или IIIb:



где

s имеет значение от 0 до 1;

каждый R^8 независимо представляет собой галогено; и

n, R^5 и R^6 являются такими, как изложено в п.1.

17. Соединение по п.16, где n имеет значение 2.

18. Соединение по п.17, где указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIa.

19. Соединение по п.18, где R^5 представляет собой водород и R^6 представляет собой метил.

20. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из:

N-(2-амино-этил)-2-(5-бензолсульфонил-индан-1-илокси)-ацетамида;

2-(5-бензолсульфонил-индан-1-илокси)-этиламина;

{2-[5-(2-фтор-бензолсульфонил)-индан-1-илокси]-этил}-метил-амина;

(5-бензол сульфони́л-индан-1-ил)-пиперидин-4-ил-амина;

[2-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-илокси)-этил]-метил-амина;

[2-(7-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-илокси)-этил]-метил-амина;

(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)-пиперидин-4-ил-амина;

N-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)-N'-метил-этан-1,2-диамина;

N'-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)-N,N-диметил-этан-1,2-диамина; и

N-(6-бензолсульфонил-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)-N,N'-диметил-этан-1,2-диамина.

21. Фармацевтическая композиция с избирательным сродством к 5-НТ рецепторам, содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-20 в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.