



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005101345/04**, **19.06.2003**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.06.2003

(30) Конвенционный приоритет:
21.06.2002 IN 477/MAS/2002

(43) Дата публикации заявки: **10.10.2005**

(45) Опубликовано: **27.05.2008 Бюл. № 15**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS. 2001, 11(9), p.1237-1240. WO 00/76521 A1, 21.12.2000. WO 93/00334 A1, 07.01.1993. RU 2139287 C1, 10.10.1999.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
21.01.2005

(86) Заявка РСТ:
IN 03/00223 (19.06.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/000205 (31.12.2003)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

**ДЖАСТИ Венкатесварлу (IN),
РАМАКРИШНА Венката Сатъя Нирोगи (IN),
КАМБХАМПАТИ Рама Састри (IN),
БАТТУЛА Сриниваса Редди (IN),
РАО Венката Сатъя Веерабхадра Вадламуди
(IN)**

(73) Патентообладатель(и):

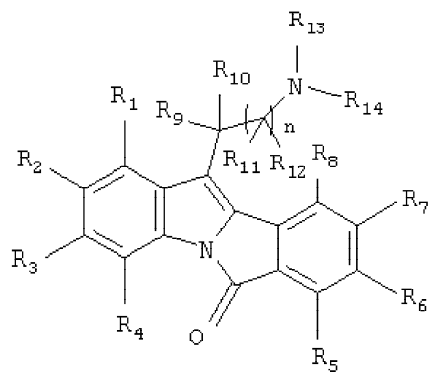
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ ЛИМИТЕД (IN)

**(54) НОВЫЕ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ АРИЛКАРБОНИЛИНДОЛЫ С АФФИННОСТЬЮ К
СЕРТОНИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ**

(57) Реферат:

Описывается соединение общей формулы (I), где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) алкокси; $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}R_{13}$ и R_{14} могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород или (C_1-C_3) алкил; "n" равен целому числу 1 или 2, предпочтительно, чтобы n был равен 1; необязательно R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота могут образовывать 6-членное гетероциклическое кольцо, где гетероцикл также может быть

замещенным (C_1-C_3) алкилом и он может иметь "дополнительные гетероатомы", выбранные из N и O. Описываются также промежуточные соединения, способ их получения, фармацевтическая композиция и применение лекарственных средств, предназначенных для лечения, когда желательна модуляция активности 5-HT рецептора. Соединения данного изобретения пригодны при лечении и/или профилактике психоза, психотической депрессии, мании, шизофрении, расстройств шизофренической формы, тревоги, мигрени, депрессии и др. 13 н. и 3 з.п. ф-лы.



(I)

RU 2325392 C2

RU 2325392 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005101345/04, 19.06.2003**(24) Effective date for property rights: **19.06.2003**(30) Priority:
21.06.2002 IN 477/MAS/2002(43) Application published: **10.10.2005**(45) Date of publication: **27.05.2008 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **21.01.2005**(86) PCT application:
IN 03/00223 (19.06.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/000205 (31.12.2003)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**DZASTI Venkatesvarlu (IN),
RAMAKRISHNA Venkata Sat'ja Nirogi (IN),
KAMBKAMPATI Rama Sastri (IN),
BATTULA Srinivasa Reddi (IN),
RAO Venkata Sat'ja Veerabkhadra Vadlamudi (IN)**

(73) Proprietor(s):

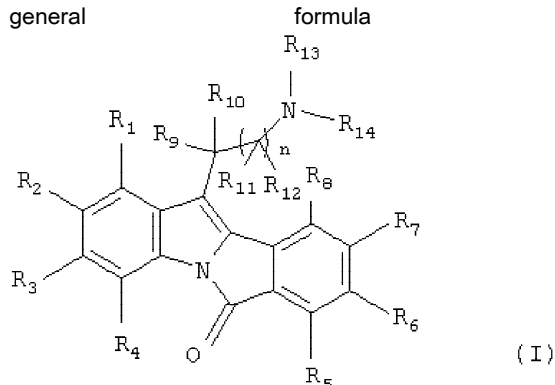
SUVEN LAJF SAJENSIZ LIMITED (IN)

(54) **NEW TETRACYCLIC ARYLCARBONYLINDOLS WITH AFFINITY TO SEROTONINE RECEPTORS APPLICABLE AS PHARMACEUTICALS, METHOD OF THEIR PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS ON THEIR BASE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described is the compound of the general formula



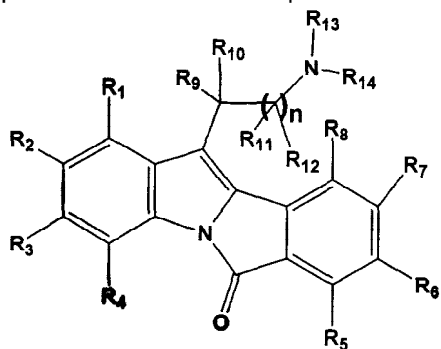
, where R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ can be identical or different represent independently

hydrogen, halogen, percahalogenalkyl, (C₁-C₃)alkyl or (C₁-C₃)alkoxy; R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ can be identical or different and represent independently hydrogen or (C₁-C₃)alkyl; "n" is equal to 1 or 2, it is preferable that n be equal to 1; not obligatorily R₁₃ and R₁₄ together with nitrogen atom can form a 6- term heterocyclic ring, where heterocycle can also be substituted by (C₁-C₃)alkyl that can have "additional heretoatoms", selected from N and O. Described also are intermediate compounds, the method of their production, pharmaceutical composition and the use of pharmaceuticals intended for treatment of the cases when modulation of the 5-HT receptor activity.

EFFECT: compounds as per this invention are applicable in treatment of disturbances of nervous system.

16 cl, 34 ex

Настоящее изобретение относится к новым тетрациклическим арилкарбонилиндолам, их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам, новым промежуточным соединениям, описанным в данном описании, и содержащим их фармацевтически приемлемым композициям.



Общая формула (I)

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы (I), их таутомерных форм, их стереоизомеров, их геометрических форм, их N-оксидов, их полиморфов, их фармацевтически приемлемых солей, их фармацевтически приемлемых сольватов, новых промежуточных соединений, описанных в данном описании, и содержащих их фармацевтически приемлемых композиций.

Соединения общей формулы (I) данного изобретения являются лигандами 5-НТ (серотонина), например агонистами или антагонистами.

Таким образом, соединения общей формулы (I) данного изобретения пригодны для лечения болезней, при которых, для того, чтобы получить нужный эффект, модулируют активность 5-НТ (серотонина). Конкретно, соединения данного изобретения пригодны при лечении и/или профилактике психоза, парафрени, психотической депрессии, мании, шизофрени, расстройств шизофренической формы, тревоги, мигрени, депрессии, наркомании, судорожных синдромов, личностных расстройств, гипертензии, аутизма, посттравматического стресс-синдрома, алкоголизма, панических атак, обсессивно-компульсивных расстройств и расстройств сна.

Соединения общей формулы (I) данного изобретения также пригодны для лечения психотических, аффективных, вегетативных и психомоторных симптомов шизофрени и экстрапирамидного моторного побочного действия других антипсихотических лекарственных средств.

Соединения общей формулы (I) данного изобретения также пригодны для лечения нейродегенеративных расстройств, подобных болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и хореи Гентингтона, и рвоты, вызванной химиотерапией. Соединения общей формулы (I) данного изобретения также пригодны при модуляции пищевого поведения и, таким образом, пригодны для уменьшения заболеваемости и смертности, связанных с избыточным весом.

На многие болезни центральной нервной системы влияют адренергические, допаминергические и серотонинергические нейротрансмиттерные системы. Серотонин участвует в ряде заболеваний и состояний, возникающих в центральной нервной системе. К ним относятся болезни и состояния, связанные со сном, потреблением пищи, испытываемой болью, регулированием температуры тела, регулированием кровяного давления, депрессией, тревогой, шизофренией и другими физическими состояниями. (Ссылки: Fuller R.W., *Drugs Acting on Serotonergic Neuronal Systems, Biology of Serotonergic Transmission*, John Wiley & Sons Ltd. (1982), 221-247; Boullin D.J., *Serotonin in Mental abnormalities* (1978), 1, 316; Barchas J. et al., *Serotonin and Behavior* (1973)). Серотонин также играет важную роль в периферических системах, таких как желудочно-кишечная система, где, как обнаружено, он является посредником во многих сократительных, секреторных и электрофизиологических действиях.

Из-за широкого распространения серотонина в организме существует ряд интересов и применений в отношении лекарственных средств, которые влияют на серотонинергические системы. В частности, соединения, обладающие рецепторным специфическим агонизмом и/или антагонизмом, являются предпочтительными для лечения широкого ряда

5 расстройств, в том числе тревоги, депрессии, гипертензии, мигрени, ожирения, компульсивных расстройств, шизофрении, аутизма, нейродегенеративных расстройств, подобных болезни Альцгеймера, паркинсонизму и хореи Гентингтона, и рвоты, вызванной химиотерапией (ссылки: Gershon M.D. et al., The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine (1989), 246; Saxena P.R. et al., Journal of Cardiovascular
10 Pharmacology (1990), supplement 7, 15).

Главные классы серотониновых рецепторов (5-НТ₁₋₇) содержат четырнадцать-восемнадцать отдельных рецепторов, классифицированных формально (ссылки: Glennon et al., Neuroscience and Behavioral Reviews (1990), 14, 35, и Hoyer D. et al., Pharmacol. Rev. (1994), 46, 157-203). Последняя обнаруженная информация, касающаяся
15 идентичности, распределения, структуры и функции подтипов, наводит на мысль, что возможно идентифицировать новые подтипспецифические вещества, имеющие улучшенные терапевтические профили с меньшим побочным действием. Рецептор 5-НТ₆ идентифицирован в 1993 (ссылки: Monsma et al., Mol. Pharmacol. (1993), 43, 320-327, и Ruat M. et al., Biochem. Biophys. Res. Com. (1993), 193, 269-276). Некоторые
20 антидепрессанты и атипичные антипсихотические средства связываются с рецептором 5-НТ₆ с высокой аффинностью, и такое связывание может являться фактором в их профиле активностей (ссылки: Roth et al., J. Pharm. Exp. Therapeut. (1994), 268, 1403-1410; Sleight et al., Exp. Opin. Ther. Patents (1998), 8, 1217-1224; Bourson et al., Brit. J. Pharmacol. (1998), 125, 1562-1566; Boess et al., Mol. Pharmacol., 1998, 54, 577-
25 583; Sleight et al., Brit. J. Pharmacol. (1998), 124, 556-562). Кроме того, рецептор 5-НТ₆ связывают с генерализованным стрессом и тревожными состояниями (ссылка: Yoshioka et al., Life Sciences (1998), 17/18, 1473-1477). Вместе указанные исследования и наблюдения наводят на мысль, что соединения, антагонистичные рецептору 5-НТ₆, будут
пригодны при лечении различных расстройств центральной нервной системы.

30 Патент США 4839377 и патент США 4855314 относятся к 5-замещенным 3-аминоалкилиндолам. Сообщается, что соединения пригодны для лечения мигрени.

Патент Великобритании 2035310 относится к 3-аминоалкил-1Н-индол-5-тиоамидам и карбоксамидам. Сообщается, что соединения пригодны при лечении гипертензии, болезни Реймонда и мигрени.

35 Публикация Европейского патента 303506 относится к 3-полигидропиридил-5-замещенным 1Н-индолам. Сообщается, что соединения обладают активностью агонистов рецептора 5-НТ₁ и сосудосуживающей активностью и пригодны при лечении мигрени.

40 Публикация Европейского патента 354777 относится к производным сульфонамидов N-пиперидинилиндолилэтилалканов. Сообщается, что соединения являются агонистами рецептора 5-НТ₁ и обладают сосудосуживающей активностью и пригодны при лечении головной боли.

45 Публикация Европейского патента 438230 относится к индолзамещенным пятичленным гетероароматическим соединениям. Сообщается, что соединения обладают активностью агонистов "5-НТ₁-подобных" рецепторов и пригодны при лечении мигрени и других расстройств, в случае которых показан селективный агонист указанных рецепторов.

50 Публикация Европейского патента 313397 относится к 5-гетероциклическим производным индола. Сообщается, что соединения имеют исключительные свойства для лечения и профилактики мигрени, гемикрании и головной боли, связанной с сосудистыми расстройствами. Также сообщается, что указанные соединения обладают исключительным агонизмом в отношении "5-НТ₁-подобных" рецепторов.

Публикация Международного патента WO 91/18897 относится к 5-гетероциклическим производным индола. Сообщается, что соединения имеют исключительные свойства для лечения и профилактики мигрени, гемикрании и головной боли, связанной с сосудистыми

расстройствами. Также сообщается, что указанные соединения обладают исключительным агонизмом в отношении "5-HT₁-подобных" рецепторов.

5 Публикация Европейского патента 457701 относится к арилоксиаминным производным, обладающим высокой аффинностью к рецепторам серотонина 5-HT_{1D}. Сообщается, что указанные соединения пригодны для лечения болезней, связанных с дисфункцией серотониновых рецепторов, например мигрени.

10 Публикация Европейского патента 497512 A2 относится к классу производных имидазола, триазола и тетразола, которые являются селективными агонистами для "5-HT₁-подобных" рецепторов. Сообщается, что указанные соединения пригодны для лечения мигрени и ассоциированных расстройств.

В публикации Международного патента WO 93/00086 описывается ряд тетрагидрокарбазольных производных как агонистов рецептора 5-HT₁, пригодных для лечения мигрени и родственных состояний.

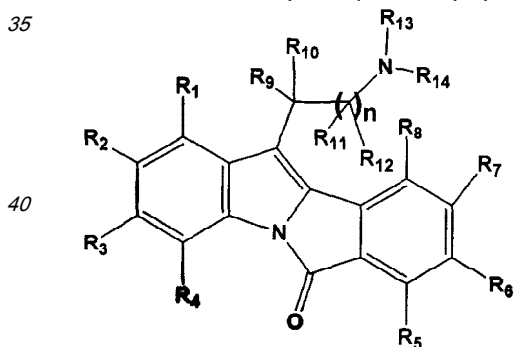
15 Публикация международного патента WO 93/23396 относится к конденсированным производным имидазола и триазола как агонистам рецептора 5-HT₁, пригодным для лечения мигрени и других расстройств.

20 Schoeffter et al. в своей статье "SDZ216-525, a selective and potent 5-HT_{1A} receptor antagonist" в European Journal of Pharmacology, 244, 251-257 (1993), упоминают метил-4-{4-[4-(1,1,3-триоксо-2H-1,2-бензоизотиазол-2-ил)бутил]-1-пиперазинил}-1H-индол-3-карбоксилат как селективный антагонист рецептора 5-HT_{1A}.

Публикация международного патента WO 94/06769 относится к производным 2-замещенного 4-пиперазинбензотиофена, которые являются веществами, активными в отношении рецепторов серотонина 5-HT_{1A} и 5-HT_{1D}, пригодными при лечении тревоги, депрессии, мигрени, удара, стенокардии и гипертензии.

25 Настоящее изобретение относится к новым тетрациклическим арилкарбониллиндолам, их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам, новым промежуточным соединениям, описанным в данном описании, и содержащим их фармацевтически приемлемым композициям.

30 Конкретнее, настоящее изобретение относится к новым тетрациклическим арилкарбониллиндолам общей формулы (I), их таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам, новым промежуточным соединениям, описанным в данном описании, и содержащим их фармацевтически приемлемым композициям.



45 Общая формула (I)

В приведенной формуле R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, замещенные или незамещенные группы, такие как линейный или разветвленный (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₃)алкокси, цикло(C₃-C₇)алкокси, арил, арилокси, аралкил, аралкокси, гетероциклил, ацил, ацилокси, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино, гидроксиалкил, алкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкоксиалкил, алкилтио, сульфоновую кислоту и ее производные,

R₁₃ и R₁₄ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо,

водород, замещенные или незамещенные группы, такие как линейный или разветвленный (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, возможно, R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота могут образовывать 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, где гетероцикл также может быть замещенным и он может иметь одну, две или три двойные связи или

5 "дополнительные гетероатомы", как указано выше.

"n" равен целому числу 1 или 2. Предпочтительно, чтобы n был равен 1.

Неполный перечень таких соединений общей формулы (I) включает следующие соединения:

- 11-(2-N,N-диметиламиноэтил)изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 10 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
соль гидрохлорид 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
соль малеиновой кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
- 15 соль D,L-яблочной кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
- соль оксалат 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
соль цитрат 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
- 11-[(2-N-циклопропил-N-метиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N-циклопропил)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 20 2-бром-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 2-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 4-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 25 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-трифторметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-этилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2,4-дифторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 2,4-дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 30 3,4-дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 1,2,4-трихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2,4-диметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-3,4-диметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 1-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 35 3-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 11-[(2-N,N-диметиламино)пропил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 3-хлор-11-[(2-N-метиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 3-хлор-11-[(2-N-метил-N-ацетиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 3-хлор-11-[(2-N-метиламино)этил]-2-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 40 3-хлор-11-[(2-N-метиламино)этил]-2-сульфоамидоизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 3-иод-11-[(2-N-метиламино)этил]-2-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 2-бром-11-[(2-морфолин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- 2-бром-11-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он;
- и их стереоизомеры, их N-оксиды, их полиморфы, их фармацевтически приемлемые
- 45 соли и сольваты.

Настоящее изобретение также относится к некоторым пригодным биологически активным метаболитам соединений общей формулы (I).

Соединения общей формулы (I) данного изобретения пригодны при лечении и/или профилактике состояния, при котором желательна модуляция активности 5-НТ.

50 Настоящее изобретение относится к применению соединений общей формулы (I), приведенной выше, для получения лекарственных средств для возможного применения при лечении и/или профилактике некоторых расстройств ЦНС, таких как тревога, депрессия, судорожные синдромы, обсессивно-компульсивные расстройства, мигрень,

когнитивные расстройства памяти, например болезнь Альцгеймера и связанное с
 возрастом снижение познавательной способности, ADHD (дефицит внимания/синдром
 гиперактивности), личностные расстройства, психоз, парафрения, психотическая
 депрессия, мания, шизофрения, расстройства шизофренической формы, синдром отмены
 5 злоупотребления лекарственными средствами, такими как кокаин, этанол, никотин и
 бензодиазепины, панические атаки, расстройства сна (в том числе нарушения циркадного
 ритма), а также расстройств, связанных с травмой позвоночника и/или повреждением
 головы, таким как гидроцефалия. Также ожидается, что соединения изобретения будут
 применимы при лечении умеренных когнитивных ухудшений и других нейродегенеративных
 10 расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и хорея Гентингтона.

Также ожидается, что соединения изобретения будут применимы при лечении некоторых
 GI (желудочно-кишечных) расстройств, таких как IBS (синдром раздраженной толстой
 кишки) или рвота, вызванная химиотерапией.

Также ожидается, что соединения изобретения будут применимы при модуляции
 15 пищевого поведения, и такие соединения также могут применяться для уменьшения
 заболеваемости и смертности, связанных с избыточным весом.

Настоящее изобретение относится к способу лечения человека или животного,
 страдающего от некоторых расстройств ЦНС, таких как тревога, депрессия, судорожные
 синдромы, обсессивно-компульсивные расстройства, мигрень, когнитивные расстройства
 20 памяти, например болезнь Альцгеймера и связанное с возрастом снижение
 познавательной способности, ADHD (дефицит внимания/синдром гиперактивности),
 личностные расстройства, психоз, парафрения, психотическая депрессия, мания,
 шизофрения, расстройства шизофренической формы, синдром отмены злоупотребления
 лекарственными средствами, такими как кокаин, этанол, никотин и бензодиазепины,
 25 панические атаки, расстройства сна (в том числе нарушения циркадного ритма), а также
 расстройств, связанных с травмой позвоночника и/или повреждением головы, таким как
 гидроцефалия. Также ожидается, что соединения изобретения будут применимы при
 лечении умеренных когнитивных ухудшений и других нейродегенеративных расстройств,
 таких как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и хорея Гентингтона.

30 Настоящее изобретение также относится к способу желательной в некоторых случаях
 модуляции функции рецепторов 5-HT.

Настоящее изобретение также включает меченные радиоизотопами соединения,
 идентичные соединениям, определяемым общей формулой (I), но в которых фактически
 один или несколько атомов заменены на атомы, имеющие атомную массу или массовое
 35 число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в
 природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения изобретения,
 включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора, иода,
 брома и т-технеция, примерами которых
 являются ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{31}P , S , ^{123}I и ^{125}I . Соединения
 40 настоящего изобретения и фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных
 соединений, содержащие вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов,
 входят в объем данного изобретения.

Меченные радиоизотопами соединения настоящего изобретения полезны в анализах
 лекарственного средства и/или распределения в субстратах-тканях и занятости мишеней.
 45 Например, соединения, меченные радиоизотопами, пригодны, в частности, в SPECT
 (одиночных фотонов эмиссионная компьютерная томография) и в PET (позитронная
 эмиссионная томография).

Эффективное количество соединения общей формулы (I) или его соли используют для
 получения лекарственных средств настоящего изобретения вместе с обычными
 50 фармацевтическими вспомогательными веществами, носителями и добавками.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения
 и/или профилактики расстройств - состояния, при котором у млекопитающего желательна
 модуляция 5-HT, содержащей

а) фармацевтически приемлемый носитель,
б) соединение общей формулы (I), приведенной выше, и
в) ингибитор повторного поглощения 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль;
в которой количества каждого активного соединения (соединения общей формулы (I) и
ингибитора повторного поглощения 5-НТ) таковы, что их сочетание является эффективным
при лечении такого состояния.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики
расстройств - состояния, при котором у млекопитающего желательна модуляция 5-НТ,
включающему введение фармацевтической композиции, содержащей

а) фармацевтически приемлемый носитель,
б) соединение общей формулы (I), приведенной выше, и
в) ингибитор повторного поглощения 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль;
в которой количества каждого активного соединения (соединения общей формулы (I) и
ингибитора повторного поглощения 5-НТ) таковы, что их сочетание является эффективным
при лечении такого состояния.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения
и/или профилактики расстройств - состояния, при котором у млекопитающего желательна
модуляция 5-НТ, содержащей

а) фармацевтически приемлемый носитель,
б) соединение общей формулы (I), приведенной выше, и
в) мелатонинергический лиганд или его фармацевтически приемлемую соль;
в которой количества каждого активного соединения (соединения общей формулы (I) и
мелатонинергического лиганда) таковы, что их сочетание является эффективным при
лечении такого состояния.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики
расстройств - состояния, при котором у млекопитающего желательна модуляция 5-НТ,
включающему введение фармацевтической композиции, содержащей

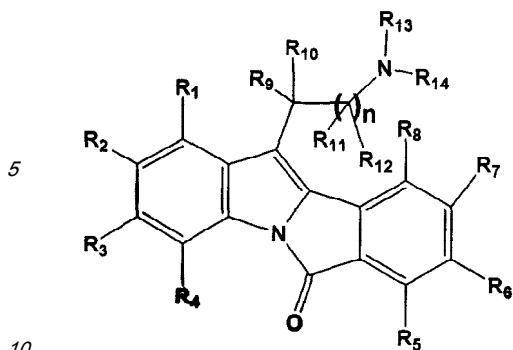
а) фармацевтически приемлемый носитель,
б) соединение общей формулы (I), приведенной выше, и
в) мелатонинергический лиганд или его фармацевтически приемлемую соль;
в которой количества каждого активного соединения (соединения общей формулы (I) и
мелатонинергического лиганда) таковы, что их сочетание является эффективным при
лечении такого состояния.

Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеуказанных
соединений, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их геометрических форм, их N-
оксидов, их полиморфов, их фармацевтически приемлемых солей, их фармацевтически
приемлемых сольватов, новых промежуточных соединений, описанных в данном описании,
и фармацевтических композиций, содержащих их.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым тетрациклическим арилкарбонилиндолам, их
таутомерным формам, их стереоизомерам, их полиморфам, их фармацевтически
приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам, новым промежуточным
соединениям, описанным в данном описании, и содержащим их фармацевтически
приемлемым композициям.

Конкретнее, настоящее изобретение относится к новым тетрациклическим
арилкарбонилиндолам общей формулы (I), их таутомерным формам, их стереоизомерам,
их полиморфам, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически
приемлемым сольватам, новым промежуточным соединениям, описанным в данном
описании, и содержащим их фармацевтически приемлемым композициям, и к применению
указанных соединений в медицине.



Общая формула (I)

В приведенной формуле R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, замещенные или незамещенные группы, такие как линейный или разветвленный (C_1 - C_3)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, (C_1 - C_3)алкокси, цикло(C_3 - C_7)алкокси, арил, арилокси, аралкил, аралкокси, гетероциклил, ацил, ацилокси, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино, гидроксиалкил, алкоксиалкил, арилоксиалкил, аралкоксиалкил, алкилтио, сульфоновую кислоту и ее производные,

R_{13} и R_{14} могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, замещенные или незамещенные группы, такие как линейный или разветвленный (C_1 - C_3)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, необязательно, R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота могут образовывать 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, где гетероцикл также может быть замещенным и он может иметь одну, две или три двойные связи или "дополнительные гетероатомы", как указано выше.

"n" равен целому числу 1 или 2. Предпочтительно, чтобы n был равен 1.

Подходящие группы, представленные R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , могут представлять собой атом галогена, такого как фтор, хлор, бром или иод; пергалогеналкил, в частности пергалоген(C_1 - C_3)алкил, такой как фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, фторэтил, дифторэтил и т.п.; линейную или разветвленную (C_1 - C_3)алкильную группу, такую как метил, этил, н-пропил, изопропил, цикло(C_3 - C_7)алкильную группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил; (C_1 - C_3)алкоксигруппу, такую как метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси; цикло(C_3 - C_7)алкоксигруппу, такую как циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и т.п.; арильную группу, такую как фенил или нафтил, аралкильную группу, такую как бензил, фенетил, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, нафтилметил и т.п., аралкильная группа может быть замещенной, и замещенная аралкильная группа представляет собой группу, такую как $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ и т.п.; аралкоксигруппу, такую как бензилокси, фенетилокси, нафтилметилокси, фенилпропилокси и т.п., аралкоксигруппа может быть замещенной; ацильную группу, такую как ацетил, пропионил или бензоил, ацильная группа может быть замещенной; ацилоксигруппу, такую как CH_3COO , CH_3CH_2COO , C_6H_5COO и т.п., которая может быть, необязательно, замещенной, ациламиногруппу, такую как CH_3CONH , CH_3CH_2CONH , C_3H_7CONH , C_6H_5CONH , которая может быть замещенной, (C_1 - C_3)моноалкиламиногруппу, такую как CH_3NH , C_2H_5NH , C_3H_7NH и т.п., которая может быть замещенной, (C_1 - C_3)диалкиламиногруппу, такую как $N(CH_3)_2$, $CH_3(C_2H_5)N$ и т.п., которая может быть замещенной; алкоксиалкильную группу, такую как метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил и т.п., которая может быть замещенной; арилоксиалкильную группу, такую как $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, нафтилоксиметил и т.п., которая может быть замещенной; аралкоксиалкильную группу, такую как $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ и т.п., которая может быть замещенной; (C_1 - C_6)алкилтио, сульфоновую кислоту или ее производные, такие как SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHCF_3 , $SO_2NHCO(C_1-C_6)$ алкил, SO_2NHCO -арил, где арильная группа имеет значения, указанные ранее, и производные сульфоновой кислоты могут быть

замещенными.

R_{13} и R_{14} представляет водород, замещенный или незамещенный линейный или разветвленный (C_1 - C_3)алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, цикло(C_3 - C_7)алкильную группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил. Подходящими гетероциклическими кольцами, образованными R_{13} и R_{14} вместе с "атомом азота", являются такие гетероциклы, как пирролил, пирролидинил, пиперидинил, пиридин, 1,2,3,4-тетрагидропиридин, имидазолил, пиримидинил, пиазинил, пиперазинил, диазолинил и т.п.; гетероциклическая группа может быть замещенной; гетероарильную группу, такую как пиридил, имидазолил, тетразолил и т.п., гетероарильная группа может быть замещенной; гетероцикло(C_1 - C_6)алкил, такой как пирролидиналкил, пиперидиналкил, морфолиналкил, тиоморфолиналкил, оксазолиналкил и т.п., гетероцикло(C_1 - C_6)алкильная группа может быть замещенной; гетероаралкильную группу, такую как фуранметил, пиридинметил, оксазолметил, оксазолэтил и т.п., гетероаралкильная группа может быть замещенной.

В случае соединений общей формулы (I), содержащих асимметрический атом углерода, настоящее изобретение относится к D-форме, L-форме и D,L-смесям, и в случае нескольких асимметрических атомов углерода и диастереомерных форм изобретение распространяется на каждую из таких стереоизомерных форм и на их смеси, включая рацематы. Указанные соединения общей формулы (I), содержащие асимметрический атом углерода и которые, как правило, получают в виде рацематов, можно отделить одно от другого обычными способами, или любой данный изомер можно получить стереоспецифическим или асимметричным синтезом. Однако также можно использовать оптически активное соединение как исходное, причем тогда конечное соединение получают, соответственно, как активное или диастереомерное соединение.

В случае соединений общей формулы (I), в которых может существовать таутомеризм, настоящее изобретение относится ко всем возможным таутомерным формам и их возможным смесям.

В случае соединений общей формулы (I), содержащих геометрические изомеры, настоящее изобретение относится ко всем таким геометрическим изомерам.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений общей формулы (I) можно получить из вышеуказанных соединений-оснований данного изобретения, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, и к ним относятся соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, нитраты, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, ацетаты, лактаты, цитраты, кислые цитраты, тартраты, битартраты, сукцинаты, малеаты, фумараты, глюконаты, сахараты, бензоаты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, пальмоаты и оксалаты.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений общей формулы (I) можно получить из вышеуказанных соединений-кислот данного изобретения, которые образуют нетоксичные соли присоединения оснований, и к ним относятся соли, содержащие фармацевтически приемлемые катионы, такие как литиевые, натриевые, калиевые, кальциевые и магниевые соли, соли органических оснований, таких как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин, холин, трометамин и подобных оснований; соли аммония или замещенного аммония. Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть данного изобретения, определяются, но не ограничиваются приведенным выше перечнем.

Кроме того, фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) можно получить, превращая производные, содержащие третичные аминогруппы, в соответствующие соли четвертичных аммониевых оснований способами, известными из литературы, с использованием агентов кватернизации. Возможными агентами кватернизации являются, например, алкилгалогениды, такие как иодистый метил, этилбромид и н-пропилхлорид, в том числе арилалкилгалогениды, такие как бензилхлорид или 2-фенилэтилбромид. Кроме фармацевтически приемлемых солей в изобретение

включены другие соли. Они могут служить в качестве промежуточных соединений при очистке соединений, при получении других солей или при идентификации и характеристике соединений или промежуточных соединений.

5 Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут существовать в виде сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом, этилацетатом и подобными растворителями. Также можно получить смеси таких сольватов. Основой такого сольвата может являться растворитель кристаллизации, инертный при получении или кристаллизации или случайный для такого растворителя. Такие сольваты входят в объем данного изобретения.

10 Изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I). Пролекарство представляет собой лекарственное средство, которое модифицировано химически и может быть биологически неактивным в месте действия, но которое может разлагаться или модифицироваться под действием одного или нескольких ферментативных или иных процессов *in vivo* до исходной формы. Такое
15 пролекарство должно иметь иной фармакологический профиль, чем исходное лекарственное средство, делая возможными более легкое поглощение через эпителий слизистых оболочек, лучшее солеобразование или более хорошую растворимость и/или улучшенную системную устойчивость (например, повышенный полупериод существования в плазме). Типично, такие химические модификации включают следующие модификации:

20 1) сложноэфирные или амидные производные, которые могут расщепляться эстеразами или липазами;

2) пептиды, которые могут распознаваться специфичными или неспецифичными протеазами; или

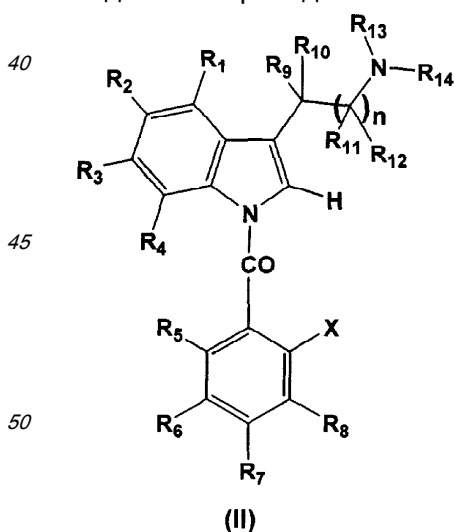
3) производные, которые накапливаются в месте действия через избирательность мембраны в отношении пролекарства или модифицированной формы пролекарства; или
25 любую комбинацию вышеперечисленных 1-3.

Обычные процедуры отбора и получения подходящих пролекарственных производных описываются, например, в H. Bundgard, Design of prodrugs, (1985).

30 Соединения общей формулы (I) можно получить любым из способов, описанных ниже. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений общей формулы (I), приведенной выше, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их геометрических форм, их полиморфов, их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтически приемлемых сольватов, новых промежуточных соединений, описанных в данном описании, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и "n" имеют
35 значения, указанные ранее, которые можно получить любым из способов, описанных ниже.

Схема 1

Соединения общей формулы (I) можно получить циклизацией промежуточного соединения приведенной ниже формулы (II)



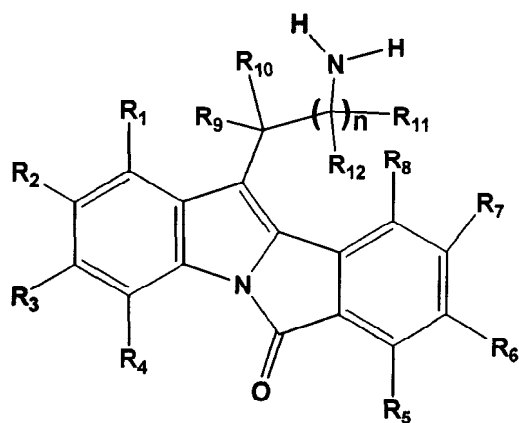
где X представляет собой галоген, такой как хлор, бром или иод, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и "n" имеют значения, указанные ранее, с использованием в качестве катализатора производного Pd(0) или Pd(II), например, тетракистрифенилфосфинпалладия, (бис-три-о-толилфосфин)палладия и т.п.; с последующим, при необходимости,

- i) превращением соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I); и/или
- ii) удалением любых защитных групп; и/или
- iii) получением его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа или пролекарства.

Такую реакцию циклизации можно осуществить с использованием различных палладиевых катализаторов. На реакцию может влиять присутствие основания, такого как CH₃COOK. Данную реакцию можно осуществить в присутствии растворителей, таких как ТГФ, ДМФА, ДМСО, DMA, DME, ацетон и т.п., причем предпочтительно использовать диметилацетамид. Инертную атмосферу можно поддерживать, используя инертные газы, такие как N₂, Ar или He. Температура реакции может колебаться от 50°C до 200°C, в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно осуществлять взаимодействие при температуре 160°C. Продолжительность реакции может колебаться от 1 до 24 часов, предпочтительно от 10 до 20 часов.

Схема 2

Соединения общей формулы (I) можно получить взаимодействием, в последовательности стадий или в одну стадию, соединения приведенной ниже формулы (III)



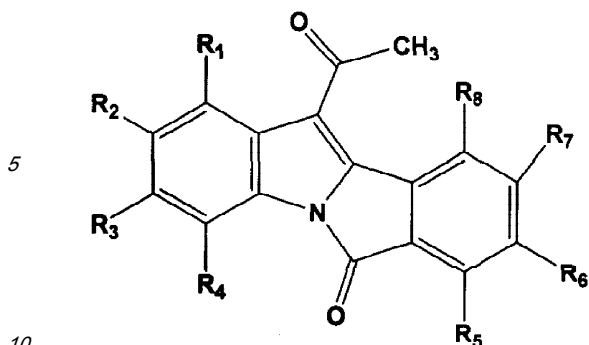
(III)

где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и "n" имеют значения, указанные ранее, с подходящим алкилирующим агентом, таким как R₁₃X или R₁₄X или XR₁₃R₁₄X, где X представляет собой легко удаляемую группу, такую как галоген, гидроксил и т.п.; и с последующим, если желательно или необходимо, осуществлением стадий (i), (ii) и/или (iii), описанных выше.

Взаимодействие предпочтительно осуществлять в органическом растворителе, инертном в условиях реакции, таком как ацетон, ТГФ или ДМФА и т.п., или их смесь. Инертную атмосферу можно поддерживать, используя инертные газы, такие как N₂, Ar или He. На реакцию может влиять присутствие основания, такого как K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA или их смеси. Температура реакции может колебаться от 20°C до 200°C, в зависимости от используемого растворителя, и предпочтительно осуществлять взаимодействие при температуре в интервале от 30°C до 150°C. Продолжительность реакции может колебаться от 1 до 24 часов, предпочтительно от 2 до 6 часов.

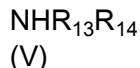
Схема 3

Соединения общей формулы (I) можно получить взаимодействием соединения приведенной ниже формулы (IV)



(IV)

где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ и "n" имеют значения, указанные ранее, с формальдегидом и соединением приведенной ниже формулы (V)



где R_{13} и R_{14} имеют значения, указанные ранее, с последующим, если желательно или необходимо, осуществлением стадий (i), (ii) и/или (iii), описанных выше.

20

Вышеуказанное взаимодействие предпочтительно осуществлять при температуре 50°C-150°C. Формальдегид может находиться в форме водного раствора, т.е. 40% раствора формалина, или в полимерной форме, такой как параформальдегид или триоксиметилен. Когда используют такие полимерные формы, добавляют молярный избыток неорганической кислоты, например хлороводородной кислоты, для регенерации из полимера свободного альдегида. Взаимодействие осуществляют предпочтительно в органическом растворителе, инертном в условиях реакции, таком как метанол, этанол или 3-метилбутанол и т.п. или их смесь, и предпочтительно с использованием или ацетона, или ДМФА. Инертную атмосферу можно поддерживать, используя инертные газы, такие как N_2 , Ar или He. Температура реакции может колебаться от 20°C до 150°C, в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно осуществлять взаимодействие при температуре в интервале от 30°C до 100°C. Продолжительность реакции может колебаться от 1 до 24 часов, предпочтительно от 2 до 6 часов.

25

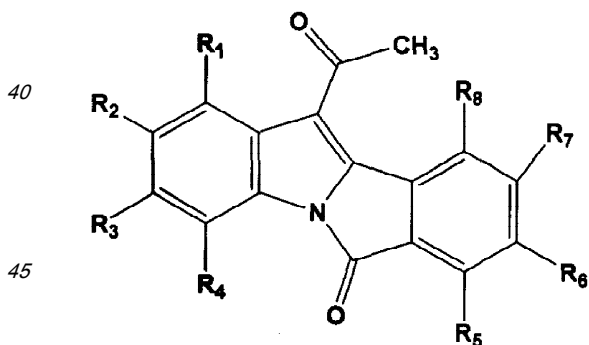
30

Схема 4

Соединения общей формулы (I) можно получить из другого соединения формулы (I), содержащего группу(ы) $-\text{C}(=\text{O})$ в боковой цепи, известными способами восстановления до соответствующего соединения, содержащего $-\text{C}(\text{OH}, \text{H})$ или $-\text{C}(\text{H}, \text{H})$; с последующим, если желательно или необходимо, осуществлением стадий (i), (ii) и/или (iii), описанных выше.

35

Новые промежуточные соединения представляет приведенная ниже общая формула (IV)



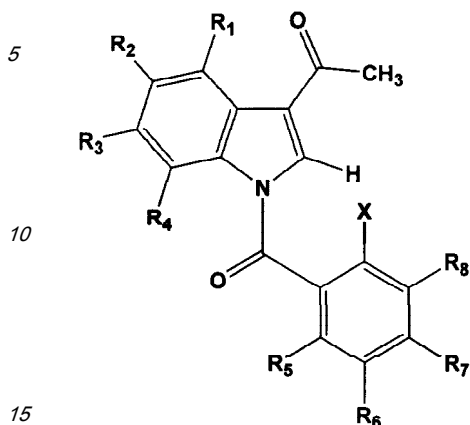
(IV)

50

где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ и R_8 могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, замещенные или незамещенные группы, такие как линейный или разветвленный (C_1 - C_3)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил, (C_1 - C_3)алкокси, цикло(C_3 - C_7)алкокси, арил, арилокси, аралкил, аралкокси, гетероциклил, ацил, ацилокси, ациламино, моноалкиламино, диалкиламино, гидроксилалкил, алкоксиалкил,

арилоксиалкил, аралкоксиалкил, алкилтио, сульфоновую кислоту и ее производные.

Настоящее изобретение также относится к способу получения промежуточного соединения общей формулы (IV), включающему циклизацию соединений формулы (VIII)



(VIII)

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 имеют значения, указанные выше, и X представляет собой галоген, такой как хлор, бром или иод, с использованием в качестве катализатора производного Pd(0) или Pd(II), например тетракистрифенилфосфинпалладия, (бис-три-о-толилфосфин)палладия и т.п., в подходящем растворителе.

Во время осуществления любой из вышеуказанных последовательностей синтеза может быть необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционно-способных групп в любой из соответствующих молекул. Этого можно достичь с помощью обычных защитных групп, таких, как группы, описанные в *Protective Groups in Organic Chemistry*, Ed J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и в *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Например, подходящими защитными группами для пиперазиновой группы являются BOC , COCCl_3 , COCF_3 . Защитные группы можно удалять согласно известным процедурам.

Защитные группы можно удалять на удобной стадии последовательности реакций с использованием способов, известных в технике.

Соединения настоящего изобретения могут содержать один или несколько асимметричных центров, и поэтому они также могут существовать в виде стереоизомеров. Стереоизомеры соединений настоящего изобретения можно получить одним или несколькими путями, представленными ниже.

i) Можно использовать один или несколько реагентов в их оптически активной форме.

ii) В процессе восстановления вместе с металлическим катализатором можно использовать оптически чистый катализатор или хиральные лиганды. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, индий и подобный металл. Хиральные лиганды могут представлять собой предпочтительно хиральные фосфины (*Principles of Asymmetric synthesis*, J.E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) Смесь стереоизомеров можно расщепить обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами, или хиральными аминспиртами, хиральными аминокислотами. Затем полученную смесь диастереомеров можно разделить такими способами, как фракционная кристаллизация, хроматография и т.п., за которыми следует дополнительная стадия выделения оптически активного продукта гидролизом производного (Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

iv) Смесь стереоизомеров можно расщепить обычными способами, такими как микробное разделение и расщепление диастереомерных солей, образованных с хиральными кислотами или хиральными основаниями.

Хиральные кислоты, которые можно использовать, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту,

аминокислоты и т.п. Хиральные основания, которые можно использовать, могут представлять собой хинные алкалоиды, бруцин или основную аминокислоту, такую как лизин, аргинин и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть данного изобретения, можно
5 получить обработкой соединения формулы (I) 1-6 эквивалентами основания, такого как литий, аммиак, замещенный аммиак, гидрид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид кальция, ацетат кальция, хлорид кальция, гидроксид магния, хлорид магния и т.п. Можно использовать растворители, такие как вода, ацетон, эфир, ТГФ, метанол, этанол, трет-бутанол, диоксан,
10 изопропанол, изопропиловый эфир или их смеси. Можно использовать органические основания, такие как лизин, аргинин, метилбензиламин, этаноламин, диэтанолламин, трометамин, холин, гуанидин и их производные. Соли присоединения кислот, при любом применении, можно получить обработкой кислотами, такими как винная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота,
15 салициловая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, гидроксинафтойная кислота, метансульфоновая кислота, яблочная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пальмитиновая кислота, щавелевая кислота, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и т.п., в растворителях, таких как вода,
20 спирты, простые эфиры, этилацетат, диоксан, ДМФА или низшие алкилкетоны, такие как ацетон, или их смеси.

Различные полиморфы можно получить кристаллизацией соединений общей формулы (I) в разных условиях, таких как разные растворители или смеси растворителей в разных пропорциях для перекристаллизации, разные способы кристаллизации, такие как
25 медленное охлаждение, быстрое охлаждение или очень быстрое охлаждение, или ступенчатое охлаждение во время кристаллизации. Различные полиморфы также можно получить, нагревая соединение, расплавляя соединение и отверждая его путем постепенного или быстрого охлаждения, нагревая или расплавляя соединение под вакуумом или в инертной атмосфере и охлаждая или в вакууме, или в инертной
30 атмосфере. Различные полиморфы можно идентифицировать одним или несколькими методами, такими как дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая дифракция рентгеновских лучей, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия твердого образца и температурная микроскопия.

Еще один аспект настоящего изобретения составляет фармацевтическая композиция,
35 содержащая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одного представителя соединений общей формулы (I), их производных, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их геометрических форм, их полиморфов, их фармацевтически приемлемых солей, их фармацевтически приемлемых сольватов вместе с используемыми в фармации носителями, вспомогательными веществами и подобными веществами.

40 Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получить обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей. Так, активные соединения изобретения можно ввести в составы для перорального, буккального, интраназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения или в форме, подходящей
45 для введения ингаляцией или инсуффляцией.

Доза активных соединений может изменяться в зависимости от таких факторов, как способ введения, возраст и масса пациента, характер и тяжесть болезни, от которой лечат, и подобных факторов. Поэтому любая ссылка в данном описании на фармакологически эффективное количество соединений общей формулы (I) соотносится с
50 вышеуказанными факторами.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут принимать форму, например, таблеток или капсул, полученных обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связующие вещества (например, набухший

кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния), вещества, способствующие рассыпанию (например, картофельный крахмал или натрийкрахмалгликолят), или смачивающие вещества (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытие способами, хорошо известными в технике. Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для соединения с водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты можно получить обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие вещества (например, сорбитный сироп, метилцеллюлоза или гидрированные съедобные жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь), неводные носители (например, миндальное масло, сложные эфиры масел или этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-п-оксибензоаты или сорбиновая кислота).

Для буккального введения композиция может принимать форму таблеток или пастилок, полученных обычными способами.

Активные соединения изобретения можно ввести в составы для парентерального введения путем инъекции, включая известные методы катетеризации или инфузии. Композиции для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в ампулах, или в многодозовых емкостях с добавлением консерванта. Такие композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вещества, добавляемые в композиции, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. С другой стороны, активный ингредиент может находиться в форме порошка для восстановления перед применением с помощью подходящих носителей, например, стерильной апиrogenной воды.

Активные соединения изобретения также можно ввести в состав ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основы суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды.

Для интраназального введения или введения ингаляцией активные соединения изобретения обычно доставляются в форме аэрозольного спрея из аэрозольной емкости или распылителя или из капсулы с использованием ингалятора или инсуффлятора. В случае аэрозоля подходящий пропеллент, например дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ, и стандартная доза могут быть отмерены с помощью установленного клапана для доставки дозированного количества. Лекарственное средство для аэрозольной емкости или распылителя может содержать раствор или суспензию активного соединения, в то время как в случае капсулы оно должно находиться предпочтительно в форме порошка. Капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать смесь порошков соединения изобретения и подходящей основы, такой как лактоза или крахмал.

Предполагаемая доза активных соединений данного изобретения для перорального, парентерального, назального или буккального введения на среднего взрослого человека для лечения состояний, указанных выше, составляет 0,1-200 мг активного ингредиента на стандартную дозу, которую можно вводить, например, 1-4 раза в сутки.

Аэрозольные композиции для лечения состояний, указанных выше (например, мигрени), у среднего взрослого человека предпочтительно составляют таким образом, что каждая отмеряемая доза или "пуфф" аэрозоля содержит от 20 мкг до 1000 мкг соединения изобретения. Общая ежедневная доза в аэрозоле будет находиться в интервале от 100 мкг до 10 мг. Введение можно осуществлять несколько раз в сутки, например 2, 3, 4 или 8 раз, давая каждый раз, например, 1, 2 или 3 дозы.

Аффинность соединения данного изобретения к различным серотониновым рецепторам

оценивают с использованием стандартных анализов связывания радиолигандов, описанных далее.

Анализы связывания радиолигандов для различных подтипов рецепторов 5-ht

i) Анализ для 5HT_{1A}

5 Материалы и методы:

Источник рецепторов: человеческий рекомбинант, экспрессированный в клетках HEK-293

Радиолиганд: [³H]-8-OH-DPAT (221 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [0,5 нМ]

Стандартное соединение: 8-OH-DPAT

10 Положительный контроль: 8-OH-DPAT

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgSO₄, 0,5 мМ ЭДТК и 0,1% аскорбиновой кислоты, при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна.

15 Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5HT_{1A}.

Литературные ссылки:

20 - Hoyer D., Engel G., et al. Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [³H]-5HT, [³H]-8-OH-DPAT, [¹²⁵I]-Iodocyanoindolol, [³H]-Mesulergine and [³H]-Ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) с изменениями.

25 - Schoeffter P. and Hoyer D. How Selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1C}, and 5-HT_{1D} Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 340: 135-138 (1989) с изменениями.

ii) Анализ для 5HT_{1B}

Материалы и методы:

Источник рецепторов: крысиные стриарные мембраны

30 Радиолиганд: [¹²⁵I]-иодцианоиндолол (2200 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [0,15 нМ]

Неспецифический детерминант: серотонин [10 мкМ]

Стандартное соединение: серотонин

Положительный контроль: серотонин

35 Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), содержащем 60 мкМ (-)-изопротеренола, при 37°C в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5HT_{1B}.

40 Литературные ссылки:

45 - Hoyer D., Engel G., et al. Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [³H]-5HT, [³H]-8-OH-DPAT, [¹²⁵I]-Iodocyanoindolol, [³H]-Mesulergine and [³H]-Ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) с изменениями.

- Schoeffter P. and Hoyer D. How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1C}, and 5-HT_{1D} Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 340: 135-138 (1989) с изменениями.

50 iii) Анализ для 5HT_{1D}

Материалы и методы:

Источник рецепторов: корковое вещество человека

Радиолиганд: [³H]-5-карбоксамидотриптамин (20-70 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [2,0 нМ]

Неспецифический детерминант: 5-карбоксамиidotриптамин (5-СТ) [1,0 мкМ]

Стандартное соединение: 5-карбоксамиidotриптамин (5-СТ)

Положительный контроль: 5-карбоксамиidotриптамин (5-СТ)

5 Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-НСI (рН 7,7), содержащем 4 мМ СаСI₂, 100 нМ 8-ОН-ДРАТ, 100 нМ мезулергина, 10 нМ паргилина и 0,1% аскорбиновой кислоты, при 25°С в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолкна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания клонированного 5НТ_{1D}.

Литературные ссылки:

- Waeber C., Schoeffter, Palacios J.M. and Hoyer D. Molecular Pharmacology of the 5-НТ_{1D} Recognition Sites: Radioligand Binding Studies in Human, Pig, and Calf Brain

15 Membranes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 337: 595-601 (1988) с изменениями.

iv) Анализ для 5НТ_{2A}

Материалы и методы:

Источник рецепторов: корковое вещество человека

Радиолиганд: [³Н]-кетансерин (60-90 Ки/ммоль)

20 Конечная концентрация лиганда - [2,0 нМ]

Неспецифический детерминант: кетансерин [3,0 мкМ]

Стандартное соединение: кетансерин

Положительный контроль: кетансерин

Условия инкубации:

25 Реакции осуществляют в 50 мМ трис-НСI (рН 7,5) при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолкна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5НТ_{2A}.

30 Литературные ссылки:

- Leysen J.E., Niemegeers C.J., Van Nueten J.M. and Laduron P.M. [³Н]Ketanserin: A Selective Tritiated Ligand for Serotonin₂ Receptor Binding Sites. Mol. Pharmacol. 21: 301-314 (1982) с изменениями.

- Martin, G.R. and Humphrey, P.P.A. Classification Review: Receptors for 5-НТ:

35 Current Perspectives on Classification and Nomenclature. Neuropharmacol. 33(3/4): 261-273 (1994).

v) Анализ для 5НТ_{2C}

Материалы и методы:

Источник рецепторов: мембраны хориоидального сплетения свиньи

40 Радиолиганд: [³Н]-мезулергин (50-60 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,0 нМ]

Неспецифический детерминант: серотонин [100 мкМ]

Стандартное соединение: миансерин

Положительный контроль: миансерин

45 Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-НСI (рН 7,7), содержащем 4 мМ СаСI₂ и 0,1% аскорбиновой кислоты, при 37°С в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой

50 фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолкна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того,

чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5НТ_{2C}.

Литературные ссылки:

- A. Pazos, D. Hoyer, and J. Palacios. The Binding of Serotonergic Ligands to the

Porcine Choroid Plexus: Characterization of a New Type of Serotonin Recognition Site. Eur. J. Pharmacol. 106: 539-546 (1985) с изменениями.

- Hoyer, D., Engel, G., et al. Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [125I]-Iodocyanopindolol, [3H]-Mesulergine and [3H]-Ketanserin. Eur. J. Pharmacol. 118: 13-23 (1985) с изменениями.

vi) Анализ для 5HT₃

Материалы и методы:

Источник рецепторов: клетки N1E-115

Радиолиганд: [³H]-GR 65630 (30-70 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [0,35 нМ]

Неспецифический детерминант: MDL-72222 [1,0 мкМ]

Стандартное соединение: MDL-72222

Положительный контроль: MDL-72222

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 20 мМ HEPES (pH 7,4), содержащем 150 мМ NaCl, при 25°C в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5HT₃.

Литературные ссылки:

- Lummis S.C.R., Kilpatrick G.J. Characterization of 5HT₃ Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Cells. Eur. J. Pharmacol. 189: 223-227 (1990) с изменениями.

- Hoyer D. and Neijt H.C. Identification of Serotonin 5-HT₃ Recognition Sites in Membranes of N1E-115 Neuroblastoma Cells by Radioligand Binding. Mol. Pharmacol. 33: 303 (1988).

- Tyers M.B. 5-HT₃ Receptors and the Therapeutic Potential of 5HT₃ Receptor Antagonists. Therapie. 46:431-435 (1991).

vii) Анализ для 5HT₄

Материалы и методы:

Источник рецепторов: стриарные мембраны морской свинки

Радиолиганд: [³H]-GR-113808 (30-70 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [0,2 нМ]

Неспецифический детерминант: серотонин (5-НТ) [30 мкМ]

Стандартное соединение: серотонин (5-НТ)

Положительный контроль: серотонин (5-НТ)

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ HEPES (pH 7,4) при 37°C в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна.

Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания 5HT₄.

Литературная ссылка:

- Grossman Kilpatrick, C., et al. Development of a Radioligand Binding Assay for 5HT₄ Receptors in Guinea Pig and Rat Brain. Brit. J Pharmco. 109: 618-624 (1993).

viii) Анализ для 5HT_{5A}

Материалы и методы:

Источник рецепторов: человеческий рекомбинант, экспрессированный в клетках HEK 293

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-87 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,0 нМ]

Неспецифический детерминант: мезилат метиотепина [1,0 мкМ]

Стандартное соединение: мезилат метиотепина

Положительный контроль: мезилат метиотепина

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgSO₄ и 0,5 мМ ЭДТК, при 37°C в течение 60 минут. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы

5 установить любые взаимодействия испытываемого соединения с сайтом связывания клонированного 5HT_{5A}.

Литературная ссылка:

- Rees S., et al. FEBS Letters, 355: 242-246 (1994) with modifications

ix) Анализ для 5HT₆

10 Материалы и методы:

Источник рецепторов: человеческий рекомбинант, экспрессированный в клетках HEK 293

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-80 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,5 нМ]

Неспецифический детерминант: мезилат метиотепина [0,1 мкМ]

15 Стандартное соединение: мезилат метиотепина

Положительный контроль: мезилат метиотепина

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgCl₂ и 0,5 мМ ЭДТК, в течение 60 минут при 37°C. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы

20 установить любые взаимодействия испытываемого(ых) соединения(й) с сайтом связывания клонированного серотонина 5HT₆.

Литературная ссылка:

25 - Monsma F.J. Jr., et al., Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

x) Анализ для 5HT₇

Материалы и методы:

30 Источник рецепторов: человеческий рекомбинант, экспрессированный в клетках CHO

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-80 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [2,5 нМ]

Неспецифический детерминант: 5-карбоксамиidotриптамин (5-СТ) [0,1 мкМ]

35 Стандартное соединение: 5-карбоксамиidotриптамин

Положительный контроль: 5-карбоксамиidotриптамин

Условия инкубации:

Реакции осуществляют в 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgCl₂ и 0,5 мМ ЭДТК, в течение 60 минут при 37°C. Реакцию завершают быстрой фильтрацией под вакуумом на фильтрах из стекловолокна. Определяют радиоактивность вещества, задержанного на фильтрах, и сравнивают с контрольными величинами для того, чтобы

40 установить любые взаимодействия испытываемого(ых) соединения(й) с сайтом связывания клонированного серотонина 5HT₇.

Литературная ссылка:

45 - Y. Shen, E. Monsma, M. Metcalf, P. Jose, M Hamblin, D. Sibley, Molecular Cloning and Expression of a 5-hydroxytryptamine₇ Serotonin Receptor Subtype. J. Biol. Chem. 268: 18200-18204.

Дальнейшее описание иллюстрирует способ получения различным образом замещенных соединений общей формулы (I) согласно способам, описанным в данном описании. Такие варианты приводятся только как иллюстрации и поэтому не должны

50 рассматриваться как ограничение объема изобретения.

Коммерческие реагенты используют без дополнительной очистки. Комнатная температура означает температуру 25-30°C. Температуры плавления не корректированы. ИК-спектры получают с использованием KBr и в твердом состоянии. Если не указано иное,

все масс-спектры получают с использованием условий ESI. Спектры ¹H-ЯМР регистрируют при 300 МГц на приборе Bruker. В качестве растворителя используют дейтерированный хлороформ (99,8% D). ТМС используют в качестве внутреннего стандарта. Величины химических сдвигов приводят в (δ)-величинах в миллионных долях. Для ЯМР-сигналов мультиплетности используют следующие аббревиатуры: с = синглет, ушс = уширенный синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, кви = квинтет, г = гептет, дд = двойной дублет, дт = двойной триплет, тт = триплет триплетов, м = мультиплет. ЯМР, массу корректируют на фоновые пики. Удельные вращения измеряют при комнатной температуре с использованием линии D натрия (589 нм). Хроматография означает колоночную хроматографию, осуществляемую с использованием силикагеля 60-120 меш и в условиях давления азота (флэш-хроматография).

Описание 1. N,N-Диметил-1-(2'-бромбензоил)триптамин (D1)

Суспензию гидрида калия (15,0 ммоль, 2,0 г (30% суспензия в минеральном масле, промытая ТГФ перед применением)) в 30 мл ТГФ перемешивают и охлаждают до 10°C. К полученному охлажденному раствору постепенно, в течение 15 мин, поддерживая температуру ниже 10°C, добавляют раствор N,N-диметилтриптамина (15 ммоль) в ТГФ. Затем после этого под слоем азота добавляют раствор 2-бромбензоилхлорида в ТГФ (15 ммоль, в 10 мл ТГФ) и поддерживают температуру реакции ниже 10°C (реакция экзотермическая). Затем реакционную смесь выдерживают при 20-25°C еще в течение 2-4 час. По завершении реакции (ТСХ) избыток ТГФ отгоняют, и концентрат разбавляют смесью воды со льдом, и экстрагируют этилацетатом. Объединенный этилацетатный слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении при температуре ниже 50°C.

Сырой остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве подвижной фазы смеси 30% метанола в этилацетате и получают промежуточное соединение N,N-диметил-1-(2'-бромбензоил)триптамин, которое идентифицируют анализами методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии.

Описания 2-21 (D2-D21)

Различные промежуточные индолы вводят во взаимодействие с замещенным 2-бромбензоилхлоридом согласно процедуре, описанной в описании 1. Полученные соединения идентифицируют анализами методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии. К числу таких соединений относятся соединения, перечисленные далее.

Список 1		
	Описание	Масса ионов (M+H) ⁺
D1	2-[1-(2-Бромбензоил)индол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	371
D2	2-[1-(2-Бромбензоил)-5-броминдол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	449
D3	2-[1-(2-Бромбензоил)-5-хлориндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	405
D4	2-[1-(2-Бромбензоил)-5-фториндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	389
D5	2-[1-(2-Бромбензоил)-5-метилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	385
D6	2-[1-(2-Бромбензоил)-5-метоксииндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	401
D7	2-[1-(2-Бромбензоил)-7-этилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	399
D8	2-[1-(2-Бромбензоил)-7-хлориндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	405
D9	2-[1-(2-Бромбензоил)-7-метоксииндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	401
D10	2-[1-(2-Бромбензоил)-7-трифторметилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	439
D11	2-[1-(2-Бромбензоил)-5,7-дихлориндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	439
D12	2-[1-(2-Бромбензоил)-6,7-дихлориндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	439
D13	2-[1-(2-Бромбензоил)-5,7-дифториндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	407
D14	2-[1-(2-Бромбензоил)-5,7-диметилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	399
D15	2-[1-(2-Бромбензоил)-6,7-диметилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	399
D16	2-[1-(2-Бромбензоил)-4-хлор-7-метилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	419
D17	2-[1-(2-Бромбензоил)-6-хлор-7-метилиндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	419
D18	2-[1-(2-Бромбензоил)-4,5,7-трихлориндол-3-ил]этил-N,N-диметиламин	473
D19	2-[1-(2-Бромбензоил)индол-3-ил]-1-гидроксиэтил-N,N-диметиламин	387
D20	1-(2-Бромбензоил)-5-бром-3-(2-(морфолино-1-ил)этил)-1H-индол	491
D21	1-(2-Бромбензоил)-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-индол	504

Пример 1. 11-(2-N,N-Диметиламиноэтил)изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу загружают 1-(2'-бромбензоил)-N,N-диметилтриптамин (0,286 моль) вместе с N,N-диметилацетамидом (40 мл), ацетатом калия (0,286 моль, 0,281 г) и дихлор-бис(три-о-толилфосфин)палладием (0,0143 моль, 0,0126 г). Реакционную смесь выдерживают в атмосфере азота и греют при 160°C при перемешивании в течение 16 час. По завершении реакции (ТСХ) избыток диметилацетамида отгоняют при пониженном давлении.

Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси 20% метанола в этилацетате и получают названное в заголовке соединение, которое идентифицируют анализами методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии. Конечное нужное соединение общей формулы (I) можно очистить дополнительно, получая его соли присоединения кислот. ИК-спектр (см⁻¹): 2939, 2779, 1721, 1446; МС (m/z): 291 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,38 (6H, c), 2,57-2,69 (2H, м), 3,00-3,10 (2H, м), 7,12-7,90 (8H, м).

Пример 2. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. (°C): 112-117; ИК-спектр (см⁻¹): 2940, 2780, 1730, 1466, 1446; МС (m/z): 309 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,36 (6H, c), 2,57-2,65 (2H, м), 2,95-3,00 (2H, м), 6,93-7,81 (7H, м).

Пример 3. Гидрохлорид 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она

Соединение примера № 2 (199 мг) растворяют в 30 мл эфира. К полученному прозрачному раствору добавляют смесь изопропиловый спирт - хлористоводородная кислота (10 мл). Сразу же отделяется белый осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Интервал т.пл. (°C) >250 (разл.).

Пример 4. Соль малеиновой кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она

Соединение примера № 2 (205 мг) растворяют в 30 мл эфира. К полученному прозрачному раствору добавляют раствор малеиновой кислоты (82 мг, растворена в смеси 30 мл эфира + 5 мл метанола). Сразу же отделяется белый осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Интервал т.пл. (°C) 180-182 (разл.).

Пример 5. Соль D,L-яблочной кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она

Соединение примера № 2 (208 мг) растворяют в 30 мл эфира. К полученному прозрачному раствору добавляют раствор D,L-яблочной кислоты (106 мг, растворена в смеси 30 мл эфира + 5 мл метанола). Сразу же отделяется белый осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Интервал т.пл. (°C) 170-173.

Пример 6. Оксалат 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она

Соединение примера № 2 (203 мг) растворяют в 30 мл эфира. К полученному прозрачному раствору добавляют раствор щавелевой кислоты (94 мг, растворена в смеси 30 мл эфира + 5 мл метанола). Сразу же отделяется белый осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Интервал т.пл. (°C) 244-246 (разл.).

Пример 7. Цитрат 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она

Соединение примера № 2 (201 мг) растворяют в 30 мл эфира. К полученному прозрачному раствору добавляют раствор лимонной кислоты (134 мг, растворена в смеси 30 мл эфира + 5 мл метанола). Сразу же отделяется белый осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Интервал т.пл. (°C) 178-180.

Пример 8. 2-Бром-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл (°C): 118-121; ИК-спектр (см⁻¹): 2942, 2759, 1718, 1444, 882, 761; МС (m/z): 369 (M+H)⁺, 371 (M+3)⁺; ¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,36 (6H, c), 2,57-2,65 (2H, м), 2,95-3,00 (2H, м), 7,29-7,77 (7H, м).

Пример 9. 2-Хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. ИК-спектр (см^{-1}): 2925, 2765, 1723, 1446, 1381, 758, 700; МС (m/z): 325 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,32 (6H, c), 2,54-2,62 (2H, м), 2,76-2,84 (2H, м), 7,27-7,73 (7H, м).

Пример 10. 4-Хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. ИК-спектр (см^{-1}): 2942, 2779, 1746, 1417, 1343, 782, 700; МС (m/z): 325 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,90 (6H, c), 3,27-3,31 (2H, м), 3,52-3,57 (2H, м), 7,07-8,09 (7H, м).

Пример 11. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-2-метилизиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. ($^{\circ}\text{C}$): 116-128; ИК спектр (см^{-1}): 2941, 2761, 1714, 1611, 1468; МС (m/z): 305 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,39 (6H, c), 2,42 (3H, c), 2,57-2,76 (2H, м), 2,99-3,07 (2H, м), 7,07-7,67 (7H, м).

Пример 12. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-2-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. ИК-спектр (см^{-1}): 2941, 2773, 1466, 1371, 1237; МС (m/z): 321 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,39 (6H, c), 2,60-2,68 (2H, м), 2,98-3,06 (2H, м), 3,85 (3H, c), 6,84-7,66 (7H, м).

Пример 13. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-4-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. ИК-спектр (см^{-1}): 2941, 2773, 1728, 1466, 1230; МС (m/z): 321 ($M+H$)⁺.

Пример 14. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-4-трифторметилизиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 359 ($M+H$)⁺.

Пример 15. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-4-этилизиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 319 ($M+H$)⁺.

Пример 16. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-2,4-дифторизоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 327 ($M+H$)⁺.

Пример 17. 2,4-Дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 359 ($M+H$)⁺.

Пример 18. 3,4-Дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 359 ($M+H$)⁺.

Пример 19. 1,2,4-Трихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 393 ($M+H$)⁺.

Пример 20. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-2,4-диметилизиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. ($^{\circ}\text{C}$): 100-102; ИК-спектр (см^{-1}): 2942, 2758, 1721, 1449, 1242; МС (m/z): 319 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,36 (3H, c), 2,38 (6H, c), 2,61-2,65 (2H, м), 2,84 (3H, м), 2,97-3,00 (2H, c), 6,87-7,75 (6H, м).

Пример 21. 11-[(2-N,N-Диметиламино)этил]-3,4-диметилизиндоло[2.1-а]индол-6-он

С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. ($^{\circ}\text{C}$): 119-121; ИК-спектр (см^{-1}): 2941, 2762, 1719, 1305; МС (m/z): 319 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (δ м.д.): 2,35

(3H, c), 2,38-2,40 (6H, c), 2,61-2,65 (2H, m), 2,86 (3H, m), 2,98-3,06 (2H, c), 6,98-7,76 (6H, m).

Пример 22. 1-Хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он
С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых
некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 339 (M+H)⁺.

5 Пример 23. 3-Хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он
С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых
некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 339 (M+H)⁺.

Пример 24. 11-[(2-N,N-Диметиламино)пропил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-он
С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых
10 некритичных изменений получают вышеуказанное производное. МС (m/z): 305 (M+H)⁺.

Пример 25. 2-Бром-11-[(2-морфолин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он
С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых
некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. (°C): 148-
151; ИК-спектр (см⁻¹): 2956, 2806, 1733, 1438, 1360; МС (m/z): 411 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (δ м.д.):
15 2,56-2,63 (4H, т), 2,63-2,71 (2H, м), 2,98-3,06 (2H, м), 3,74-3,78 (4H, т), 7,31-7,79 (7H, м).

Пример 26. 2-Бром-11-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-он
С использованием, по существу, общей процедуры, описанной в примере 1, и некоторых
некритичных изменений получают вышеуказанное производное. Интервал т.пл. (°C): 146-
20 150; ИК-спектр (см⁻¹): 2940, 2790, 1725, 1440, 1357, 801, 703; МС (m/z): 424 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР
(δ м.д.): 2,28-2,32 (3H, т), 2,52-2,75 (10H, м), 2,98-3,05 (2H, м), 7,30-7,78 (7H, м).

Пример 27: 11-[(2-N,N-диметиламино)пропил]-2-метоксиизоиндоло[2,1-а]индол-6-он
При использовании методики, подобной той, что приведена в примере 27, при некоторых
некритических вариациях получали вышеупомянутое производное.

25 Диапазон плавления: 77,0-88,9°C;

ИК-спектры (см⁻¹): 2934, 1716, 1613, 1480, 1444, 1363, 1230, 1032, 763;

¹H ЯМР (м. д.): 1,03-1,05 (3H, д, J=6,48 Гц), 2,43 (6H, c), 2,69-2,75 (1H, м), 2,95-
3,01 (1H, м), 3,09-3,14 (1H, м), 3,85 (3H, c), 6,86-6,90 (2H, м), 7,28-7,32 (1H, дт,
J=7,49, 1,00 Гц), 7,46-7,51 (1H, дт, J=7,43, 1,00 Гц), 7,53-7,55 (1H, д, J=7,52 Гц),
30 7,73-7,77 (2H, м).

Масс-спектрометрия (m/z): 335,3 (M+H)⁺.

Пример 28: 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2,1-а]индол-6-он

При использовании методики, подобной той, что приведена в примере 1 (в заявке
согласно РСТ заявителей), при некоторых некритических вариациях получали
35 вышеупомянутое производное.

ИК-спектры (см⁻¹): 2925, 1736, 1637, 1410, 1337, 1101, 928;

¹H ЯМР (м. д.): 2,41 (6H, c), 2,62-2,66 (2H, м), 2,88 (3H, c), 3,03-3,07 (2H, м),
7,06-7,07 (2H, м), 7,21-7,23 (1H, м), 7,31-7,33 (1H, м), 7,51-7,53 (1H, м), 7,56-7,58
40 (1H, д, 7,52 Гц), 7,73-7,75 (1H, д, J=7,52 Гц).

Масс-спектрометрия (m/z): 305,3 (M+H)⁺.

Экспериментальные данные по фармакологическому действию соединений.

Пример 1: модель задачи с распознаванием объекта

Улучшающие познавательную способность свойства соединений данного изобретения
оценивали с использованием модели познания у животных: модели задачи с
45 распознаванием объекта.

В качестве экспериментальных животных использовали мужские особи крыс Wister (230-
280 граммов), полученные в компании N. I. N. (National Institute of Nutrition,
Хайдарабад, Индия). В каждой клетке размещали четырех животных. В течение одного дня
50 перед исследованием животных на 20% лишали пищи и в ходе всего эксперимента им
давали сколько угодно воды и для них выдерживали 12-часовой цикл смены свет/темнота.
Кроме того, крысам давали привыкнуть к индивидуальным местам действия в течение 1
часа в отсутствие каких-либо объектов.

За один час до проведения эксперимента со знакомым объектом (Т1) и по проведению

выбора (T2) одной группе из 12 крыс перорально вводили среду (1 мл/кг), а другой группе животных либо перорально, либо интраперитонеально вводили соединение, описываемое формулой (I).

Эксперимент проводили в изготовленной из акриловой смолы камере «открытое поле» с размерами 50×50×50 см. На фазе ознакомления (T1) крыс индивидуально размещали в камере «открытое поле» на 3 минуты, в которой в двух соседних углах на расстоянии 10 см от стенок размещали два идентичных объекта (бутылки из пластика высотой 12,5 см × диаметром 5,5 см), где одна была покрыта желтой липкой маскировочной лентой, (a1 и a2). По истечении 24 часов после эксперимента (T1) для испытания долговременной памяти тех же самых крыс размещали на том же самом месте действия, где их размещали в эксперименте T1. Крысам с фазы проведения выбора (T2) давали возможность исследовать камеру «открытое поле» в течение 3 минут в присутствии одного знакомого объекта (a3) и одного нового объекта (b) (стеклянная бутылка янтарного цвета, высотой 12 см и диаметром 5 см). Знакомые объекты характеризовались подобными текстурами, цветами и размерами. В ходе эксперимента T1 и T2 исследования каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, разжевывание или движение вибрисс при одновременном обращении носа в направлении объекта на расстоянии, меньшем чем 1 см) регистрировали по отдельности при помощи секундомера. Сидение на объекте не рассматривали в качестве исследовательской деятельности, однако это наблюдалось редко.

T1 представляет собой совокупное время, затраченное на исследование знакомых объектов (a1+a2).

T2 представляет собой совокупное время, затраченное на исследование знакомого объекта и нового объекта (a3+b).

Испытание по распознаванию объекта проводили так, как описывается в работе Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioral data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Некоторые представительные соединения продемонстрировали положительное действие, свидетельствующее об улучшенном распознавании нового объекта, а именно увеличенное время исследования в случае нового объекта и повышенный индекс различения.

Номер примера	NORT Индекс различения (DI)=обработка (среда) 30 мг/кг, перорально	Заключение
27.	0,67	Активность
28.	0,6	Активность

Пример 2: водный лабиринт

Аппарат с водным лабиринтом состоял из круглого бассейна (диаметром 1,8 м, высотой 0,6 м), сконструированного из черного перспекса (TSE systems, Германия), наполненного водой (24±2°C) и расположенного под широкоугольной видеокамерой для отслеживания животного. В центре одного из четырех воображаемых квадрантов, которые оставались постоянными для всех крыс, располагали платформу из перспекса площадью 10 см², расположенную на 1 см ниже водной поверхности. Черный перспекс, используемый в конструкции лабиринта и платформы, внутри лабиринта не создавал никаких подсказок, определяющих поведение при выбеганиях. В противоположность этому, помещение для обучения имело несколько существенных визуальных подсказок вне лабиринта, способствующих формированию пространственной карты, необходимой для обучения выбеганию. Использовали автоматизированную систему слежения [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Германия]. Данная программа анализирует видеоизображения, полученные при использовании цифровой камеры и платы приема изображений, которые определяли длину пути, скорость плавания и количество входов и продолжительность времени плавания, затраченного в каждом квадранте водного лабиринта.

Номер примера	Обращение, обусловленное скополамином
27.	≥30 мг/кг, перорально
28.	≥30 мг/кг, перорально

Пример 3: реакция связывания с рецептором 5-HT₆ человека

Соединения можно испытывать в соответствии со следующими далее методиками.

Материалы и методы:

Источник рецептора: человеческий рекомбинант, экспрессируемый в клетках HEK293

Радиолиганд: [³H] ЛСД (60-80 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда - [1,5 нмоль/л]

Неспецифическая область связывания: метиотепинмезилат - [0,1 мкмоль/л]

Эталонное соединение: метиотепинмезилат

Подтверждающий контроль: метиотепинмезилат

Условия инкубирования:

Реакции проводили в течение 60 минут при 37°C в 50 мкмоль/л TRIS-HCl (pH 7,4) при содержании 10 мкмоль/л MgCl₂, 0,5 мкмоль/л ЭДТУ. Прохождение реакции прекращали в результате быстрого проведения вакуумного фильтрования на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, захваченную на фильтрах, определяли и сопоставляли с контрольными значениями для того, чтобы удостовериться в наличии любых взаимодействий между испытываемым соединением (соединениями) и клонированным центром связывания 5 HT₆ серотонина.

Номер примера	Ki (мкмоль/л)
1.	0,135
9.	0,393

Справочная литература: Monsma F. J. Jr., et al., Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

Пример 4: фармакокинетическое исследование для грызунов

В качестве экспериментальных животных использовали мужские особи крыс Wistar (230-280 граммов), полученные в компании N. I. N. (National Institute of Nutrition, Хайдарабад, Индия).

В каждой клетке размещали от трех до пяти животных. В течение одного дня перед исследованием животных на 20% лишали пищи и в ходе всего эксперимента им давали сколько угодно воды и для них выдерживали 12-часовой цикл смены свет/темнота. Одной группе крыс вводили соединение NCE (новой химической структуры) (3-50 мг/кг) перорально, а другой группе животных вводили то же самое соединение внутривенно.

В каждый момент времени делали забор крови из яремной вены. Плазму хранили замороженной при - 20°C вплоть до проведения анализа. Концентрации соединения NCE в плазме определяли при использовании метода ЖХ-МС/МС.

Плановые моменты времени: перед введением дозы, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после введения дозы (n=3). Количество соединений NCE определяли в плазме при помощи одобренного к применению метода ЖХ-МС/МС с использованием методики твердофазного извлечения. Количество соединений NCE оценивали в калибровочном диапазоне 2-2000 нг/мл в плазме и гомогенате мозга. Образцы для исследований подвергали анализу при использовании калибровочных образцов в партии и образцов контроля качества, распределенных по партии.

В соответствии с некомпартментальной моделью при использовании программного обеспечения WinNonlin version 4.1 рассчитывали фармакокинетические параметры C_{max}, T_{max}, AUC_t, T_{1/2} и биологическую доступность.

Номер примера	Линия/род	Доза (мг/кг)	Среда	Способ введения	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (час)	AUC _t (нг. ч/мл)	T _{1/2} (час)	Биологическая доступность (%)
1 1.	Wistar /самец	50	Вода (ПЭГ 50%)	Перорально	1027±645	2,6±1,1	8716±6127	9,1±7,8	67,26
	Wistar /самец	10	Вода (ПЭГ 50%)	Внутривенно	1396±598	0,09±0,1	2591±796	2,56±0,6	

Пример 5: модель задачи с распознаванием объекта

Улучшающие познавательную способность свойства соединений данного изобретения

оценивали с использованием модели познания у животных: модели задачи с распознаванием объекта.

В качестве экспериментальных животных использовали мужские особи крыс Wister (230-280 граммов), полученные в компании N. I. N. (National Institute of Nutrition, Хайдарабад, Индия). В каждой клетке размещали четырех животных. В течение одного дня перед исследованием животных на 20% лишали пищи и в ходе всего эксперимента им давали сколько угодно воды и для них выдерживали 12-часовой цикл смены свет/темнота. Кроме того, крысам давали привыкнуть к индивидуальным местам действия в течение 1 часа в отсутствие каких-либо объектов.

За один час до проведения эксперимента со знакомым объектом (T1) и по проведению выбора (T2) одной группе из 12 крыс перорально вводили среду (1 мл/кг), а другой группе животных либо перорально, либо интраперитонеально вводили соединение, описываемое формулой (I).

Эксперимент проводили в изготовленной из акриловой смолы камере «открытое поле» с размерами 50×50×50 см. На фазе ознакомления (T1) крыс индивидуально размещали в камере «открытое поле» на 3 минуты, в которой в двух соседних углах на расстоянии 10 см от стенок размещали два идентичных объекта (бутылки из пластика высотой 12,5 см × диаметром 5,5 см), где одна была покрыта желтой липкой маскировочной лентой, (a1 и a2). По истечении 24 часов после эксперимента (T1) для испытания долговременной памяти тех же самых крыс размещали на том же самом месте действия, где их размещали в эксперименте T1. Крысам с фазы проведения выбора (T2) давали возможность исследовать камеру «открытое поле» в течение 3 минут в присутствии одного знакомого объекта (a3) и одного нового объекта (b) (стеклянная бутылка янтарного цвета, высотой 12 см и диаметром 5 см). Знакомые объекты характеризовались подобными текстурами, цветами и размерами. В ходе эксперимента T1 и T2 исследования каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, разжевывание или движение вибрисс при одновременном обращении носа в направлении объекта на расстоянии, меньшем, чем 1 см) регистрировали по отдельности при помощи секундомера. Сидение на объекте не рассматривали в качестве исследовательской деятельности, однако это наблюдалось редко.

T1 представляет собой совокупное время, затраченное на исследование знакомых объектов (a1+a2).

T2 представляет собой совокупное время, затраченное на исследование знакомого объекта и нового объекта (a3+b).

Испытание по распознаванию объекта проводили так, как описывается в работе Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioral data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Некоторые представительные соединения продемонстрировали положительное действие, свидетельствующее об улучшенном распознавании нового объекта, а именно увеличенное время исследования в случае нового объекта и повышенный индекс различения.

Номер примера	NORT Индекс различения (DI)=обработка (среда)	Заключение
	30 мг/кг, перорально	
1.	0,64	Активность

Пример 6: водный лабиринт

Аппарат с водным лабиринтом состоял из круглого бассейна (диаметром 1,8 м, высотой 0,6 м), сконструированного из черного перспекса (TSE systems, Германия), наполненного водой (24±2°C) и расположенного под широкоугольной видеокамерой для отслеживания животного. В центре одного из четырех воображаемых квадрантов, которые оставались постоянными для всех крыс, располагали платформу из перспекса площадью 10 см², расположенную на 1 см ниже водной поверхности. Черный перспекс, используемый в конструкции лабиринта и платформы, внутри лабиринта не создавал никаких подсказок, определяющих поведение при выбегании. В противоположность этому, помещение для

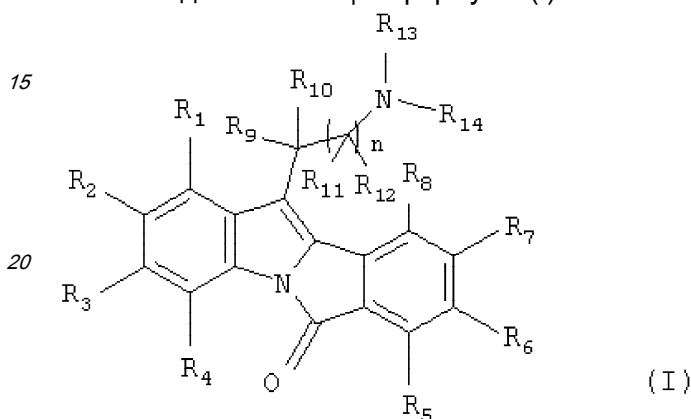
обучения имело несколько существенных визуальных подсказок вне лабиринта, способствующих формированию пространственной карты, необходимой для обучения выбеганию. Использовали автоматизированную систему слежения [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Германия]. Данная программа анализирует видеоизображения, полученные при
 5 использовании цифровой камеры и платы приема изображений, которые определяли длину пути, скорость плавания и количество входов и продолжительность времени плавания, затраченного в каждом квадранте водного лабиринта.

Номер примера	Обращение, обусловленное скополамином
1.	≥30 мг/кг, перорально

10

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



25 где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, (C₁-C₃)алкил или (C₁-C₃)алкокси;
 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород или (C₁-C₃)алкил;

п равен целому числу 1 или 2, предпочтительно, чтобы п был равен 1;

30 необязательно R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота могут образовывать 6-членное гетероциклическое кольцо, где гетероцикл также может быть замещенным (C₁-C₃)алкилом, и он может иметь "дополнительные гетероатомы", выбранные из N и O;
 его фармацевтически приемлемые соли.

35 2. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из

11-(2-N,N-диметиламиноэтил)изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

соли гидрохлорида 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

соли малеиновой кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

40 соли D,L-яблочной кислоты 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

соли оксалата 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

соли цитрата 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-фторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

2-бром-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

45 4-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метоксиизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-трифторметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

50 11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-этилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2,4-дифторизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

2,4-дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

3,4-дихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;

1,2,4-трихлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-2,4-диметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-3,4-диметилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
1-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
5 3-хлор-11-[(2-N,N-диметиламино)этил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
11-[(2-N,N-диметиламино)пропил]-4-метилизоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
2-бром-11-[(2-морфолин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
2-бром-11-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]изоиндоло[2.1-а]индол-6-она;
и его фармацевтически приемлемых солей.

10 3. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами модуляции 5-НТ рецепторов, содержащая любой из фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя(ей), эксципиента(ов) вместе с терапевтически эффективным количеством соединения по п.1, его фармацевтически приемлемых солей.

4. Фармацевтическая композиция по п.3 в форме таблетки, капсулы, порошка, пастилок,
15 суппозиториев, сиропа, раствора, суспензии или инъекции, вводимая в виде однократной стандартной дозы или нескольких стандартных доз.

5. Применение соединения общей формулы (I) по п.1 для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения, когда желательна модуляция активности 5-НТ.

6. Применение фармацевтической композиции по п.3 для получения лекарственных
20 средств, предназначенных для лечения, когда желательна модуляция активности 5-НТ.

7. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения клинических состояний, при которых показано селективное воздействие на рецепторы 5-НТ.

8. Применение соединения по п.1 для лечения и/или предупреждения клинических
25 состояний, таких как тревога, депрессия, судорожные синдромы, обсессивно-компульсивные расстройства, мигрень, когнитивные расстройства памяти, ADHD (дефицит внимания/синдром гиперактивности), личностные расстройства, психоз, парафрения, психотическая депрессия, мания, шизофрения, расстройства шизофренической формы, синдром отмены злоупотребления лекарственными средствами, панические атаки,
30 расстройства сна, а также расстройств, связанных с травмой позвоночника и/или повреждением головы.

9. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения умеренного когнитивного ухудшения и других нейродегенеративных расстройств, подобных болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и хореи Гентингтона.

10. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для
35 лечения некоторых GI (желудочно-кишечных) расстройств, таких как IBS (синдром раздраженной толстой кишки) или рвота, вызванная химиотерапией.

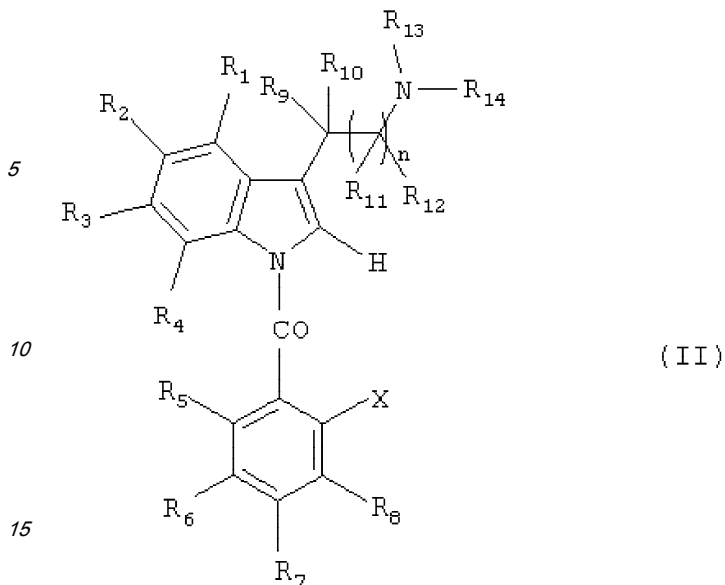
11. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для снижения заболеваемости и смертности, связанных с избыточным весом.

40 12. Соединение общей формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения, когда желательна модуляция активности 5-НТ.

13. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, включающий циклизацию соединения приведенной ниже формулы (II)

45

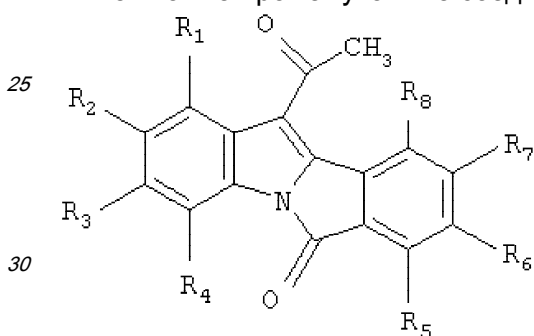
50



где X представляет собой галоген, такой как хлор, бром или иод, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и n имеют значения, указанные выше, с использованием в качестве катализатора производного Pd(0) или Pd(II).

14. Способ по п.13, включающий осуществление следующей необязательной стадии - удаление любой защитной группы.

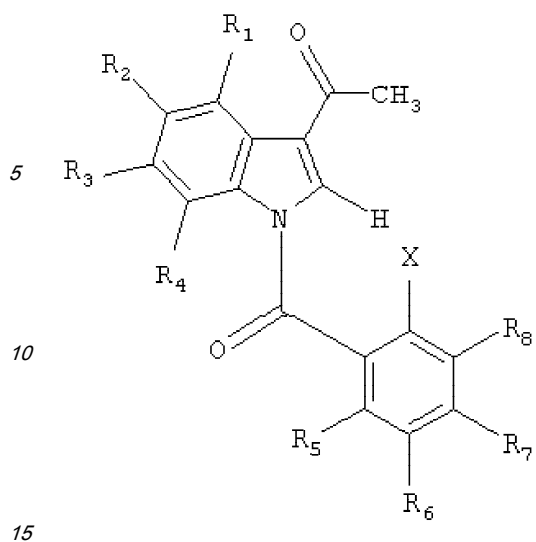
15. Новые промежуточные соединения общей формулы (IV)



(IV)

где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ могут быть одинаковыми или разными и представляют, каждый независимо, водород, галоген, пергалогеналкил, (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси.

16. Способ получения нового промежуточного соединения общей формулы (IV), включающий циклизацию соединений формулы (VIII)



(VIII)

где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ имеют значения, указанные выше, и X представляет собой галоген, такой как хлор, бром или иод, с использованием в качестве катализатора производного Pd(0) или Pd(II).

20

25

30

35

40

45

50