

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107759 A

7(51) A 61 K 31/404

C 07 D 209/12

C 07 D 209/16

C 07 D 209/18

C 07 D 209/20

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107759

(22) Заявено на 24.04.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 138825 (32) 03.10.2000 (33) IL

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD.,
TEL AVIV (IL)

(72) Изобретател(и):

Nava Zisapel, Tel Aviv
Moshe Laudon, Kfar Saba (IL)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Д-р Емил Габриел Бенатов
д-р Самуил Габриел Бенатов, 1113 София,
ул. "Люлякова градина" бл. 36Б

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/IL01/00898, 25.09.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO02/28347, 11.04.2002

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ТРИПТАМИН И АНАЛОГИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ, И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ

(57) Изобретението се отнася до нови заместени триптамини, до техни производни и до фармацевтични състави, които ги съдържат. Тези съединения, съставите и техните соли могат да се използват при производството на медикаменти, които взаимодействат с мелатонинергичната система. Съединенията са предназначени за лечение на няколко типа медицински състояния, например нарушения на централната нервна система, психиатрични нарушения (нарушения на съня, епилепсия и други конвулсивни нарушения, раздразнителност, невродегенеративни заболявания), хронобиологични нарушения (нарушения при смяна на часовите зони при пътуване, синдром на забавена фаза на заспиване (DSPS), проблеми при работа на смени и сезонни психо-емоционални промени (SAD)), неопластични заболявания и състояния, свързани със стареенето.

12 претенции

BG 107759 A

ПРОИЗВОДНИ НА ТРИПТАМИН И АНАЛОГИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ, И СЪДЪРЖАЩИ ГИ ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ

ОБЛАСТ НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до нови съединения, които са производни на триптамин, техни аналози и фармацевтични състави, които ги съдържат, а също и приложението на съединенията при производството на медикаменти за лечение на различни заболявания.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Мелатонинът е главният хормон, секретиран от епифизата при всички гръбначни. При всички изследвани досега бозайници, включително и хора, се наблюдава повишаване на секрецията на мелатонин през нощта; продукцията на мелатонин се потиска рязко от светлина. Мелатонинът участва в координирането на много физиологични процеси, зависими от цикличните светлинни промени. Способността на животните и хората да отговарят на мелатониновите сигнали зависи от наличието на мелатонинови рецептори. Мелатонинът въздейства върху ЦНС като повлиява нервни механизми чрез специфични рецептори, разположени в мозъка. Освен това, множество изследвания показват директно влияние на мелатонина върху периферни органи благодарение на периферни мелатонинови рецептори. Мелатонинови рецептори има в сърцето, белите дробове, простатата, половите жлези, белите кръвни клетки, ретината, хипофизата, щитовидната жлеза, бъбреците, червата и кръвоносните съдове. Препарати от плъхове, инжектирани с радиоактивно белязан мелатонин, показват натрупване на мелатонин в мозъка, хипофизата, белите дробове, сърцето, половите жлези и вторичните полови органи (Withyachumnarnkul et al., Life Sci 12: 1757-65, 1986).

Синтезът и секрецията на мелатонин показва циркадиен ритъм, който се променя в зависимост от сезоните, възрастта, например през пубертета, при стареене. Съществуват категорични доказателства, че мелатонинът играе важна

роля при регулацията на редица нервни и ендокринни функции, особено тези, които имат дневен или годишен цикличен ритъм.

Мелатонинът има отношение към много заболявания при човека. За някои се знае, че са свързани с хронобиологични аномалии. Мелатонин се приема за ресинхронизиране на циркадния ритъм, който не е в синхрон с локалния фотопериодичен цикъл. Например, нарушенията на цикъла заспиване/събуждане, свързани с бърза смяна на часовите зони, пациенти със синдром на забавена фаза на заспиване (DSPS), промени в графика при работа на смени или нарушения при незрящи хора могат да се лекуват с мелатонин или мелатонинови аналози (виж U.S. патенти Nos. 4600723 и 4666086 на Short et al. и 5242941 на Lewy et al.).

Установено е също, че мелатонинът има директно успокояващо/отпускащо действие при хора без нарушения в съня (например, Waldhauser et al., *Psychopharmacology*, 100: 222-226, 1990; Vollrath et al., *Bioscience* 29: 327-329, 1981; Dollins et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99: 1824-1828, 1994; U.S. Patent No. 5403851 на D'Orlando et al.). Досега са идентифицирани три подтипа мелатонинови рецептори MT-1, MT-2 и Mel1c (Barret et al., *Biol. Signals Recept.*, 1999, 8: 6-14). MT-2 рецепторите са локализирани предимно в централната нервна система, докато MT-1 рецептори има, както в ЦНС, така и в периферните органи, например, бъбреците и уrogenиталния тракт (Dubocovich et al., *IUPHAR media*, London, UK, 187-93, 1998). Досега известните подтипове рецептори не са достатъчни, за да се оценят разнообразните ефекти на мелатонина.

При множество опити с гризачи е установено, че мелатонинът има успокояващо (Golus and King, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 41:405-408, 1992; Naranjo-Rodriguez et al., *Soc. Neurosci. Abst.* 18:1167, 1992; Golombek et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 237:231-236, 1993) и анестетично действие (Brallowsky, *Electroencephalo. Clin. Neurophysiol.* 41:314-319, 1976; Fariello et al., *Neurology*

27:567-570, 1977; Rudeen et al., *Epilepsia* 21:149-154, 1980; Sugden, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 227:587-591, 1983; Golombek et al., *Eur. J. Pharmacol.* 210:253-258, 1992).

Мелатонинът е ефективен и при лечението на локално главоболие и мигрена (Claustrat et al., *Headache*, 29:241-4, 1989). Мелатонинът може да играе роля и при други психиатрични състояния, например, депресия, а също и мания и шизофрения (виж Dobocovich "Antidepressant Agents", U.S. Patent No. 5093352; Miles and Philbrick, *Biol. Psychiatry* 23:405-425, 1988; Sandyk and Kay, *Schizophr. Bull.* 16:653-662, 1990). Понякога психиатричните нарушения могат да имат скрита хронобиологична етиология (например, сезонни неразположения и обостряния) и определено могат да се повлияят от мелатонинова терапия.

Мелатонинът участва и в регулацията на дневните и годишните циклични промени на телесната температура. Приемането на екзогенен мелатонин при хора намалява вътрешната телесна температура (Strassman et al., *J. Appl. Physiol.* 71:2178-2182, 1991; Cagnacci et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:447-452, 1992). Мелатонинът може да проявява и аналгетични свойства (Sugden, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 227:587-591, 1993). Следователно, съединения, подобни на мелатонина, могат да се прилагат като алтернатива на нестероидни, противовъзпалителни, антипиретични лекарства като аспирин, ацетаминофен и ибупрофен.

Известно е, че мелатониновите нива се понижават с възрастта (Sack et al., *J. Pineal Res.* 4:379-388, 1986; Waldhauser et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:648-652, 1988; Van Coavorden et al., *Am. J. Physiol.* 260:E651-661, 1991), което може да допринесе за някои нарушения и невродегенеративни заболявания, които често се асоциират със стареенето, например, болестите на Алцхаймер и Паркинсон. Тези заболявания могат да се третират с мелатонинергични съединения (Maurizi, *Med. Hypothesis* 31:233-242, 1990; Sandyk, *Int. J. Neurosci.* 50:37-53, 1990; Skene et al., *Brain Rev.* 528:170-174, 1990).

Установено е, че нарушенията на съня се влияят от мелатонинова терапия (Garfinkel et al., Lancet, 346:541-543, 1995, U.S. Patent No. 5498423 на Zisapel). При хората сънотворният ефект на мелатонина (0.3-240 mg) се установява при интравенозно, интраназално и перорално приемане. Освен с директния си сънотворен ефект екзогенният мелатонин може да повлияе съня като пренастройва фазите на биологичния часовник. Приемането на мелатонин подобрява съня при пациенти със синдром на забавена фаза на заспиване (DSPS) и синхронизира съня към денонощните цикли при незрящи пациенти. Ефективността на мелатонина (0.3-5 mg/перорално) за лечение на безсъние се описва в изследвания, проведени предимно върху възрастни пациенти, пациенти, лекувани с атенолол и пациенти с хронични сърдечно-съдови заболявания, повечето от които са с понижен или разстроен ритъм на секреция на мелатонин. При някои от тези изследвания се използват композиции, които отделят мелатонин през цялата нощ с цел да се избегне бързият клирънс на хормона и да се наподобява в голяма степен неговия ендогенен профил (Nutrition, 1998, 14:1-2; The Aging Male, 1998, 1:1-8). Мелатонин, даван на пациенти с нарушения на съня и деменция в дозировка 3 mg, в продължение на 21 дни, чувствително е подобрил качеството на съня, понижил е броя на междинните събуждания и е успокоил осезаемо възбуденото поведение през нощта (Biol. Signals Recept. 1999, 8(1-2):126-31).

Наскоро беше установено, че мелатониновата терапия не само подобрява качеството на съня, но също подобрява общото състояние при диабетно болни пациенти, което се характеризира с понижаване на нивата на HbA1 при продължително лечение.

Дневната доза мелатонин, давана на мъжки плъхове, порода Sprague-Dawley, като приемането започва на средна възраст (10 месеца) и продължава до старост (22 месеца), е 4 µg/ml, приемана с питейната вода. Тази доза ограничава свързаните със стареенето повишени нива на относителното (% от телесното тегло) наддаване в ретроперитонеалната и епидидимната област, а

също възстановява плазмените нива на инсулина и лептина до стойности, характерни за млади индивиди (4 месеца) (Rasmussen et al., *Endocrinology*, 1999, 140(2):1009-12).

Мелатонинът повлиява дори остеопорозата (Sandyk et al., *Int. J. Neurosci.* 62:215-225, 1992). Всъщност, мелатонинът се смята за антистресов хормон и хормон срещу стареенето (Armstrong and Redman, *Med. Hypotheses* 34:300-309, 1991; Reiter, *Bioassays*, 14:169-175, 1992). Това може да се дължи на способността му да обезврежда свободните радикали (Pooggeler et al., *J. Pineal Res.* 14:151-168, 1993) или на взаимодействието му с имунната система (Maestroni and Conti, *J. Neuroimmun.* 28:167-176, 1990; Fraschini et al., *Acta. Oncol.* 29:775-776, 1990; Guerrero and Reiter, *Endocr. Res.* 18:91-113, 1992). Мелатонинът може да предпази от исхемичен удар (Cho et al., *Brain Research* 755:335-338, 1997), да понижи клетъчната смърт при болестта на Алцхаймер (Pappola et al., *J. Neurosci.* 17:1683-90, 1997) и да понижи риска от SIDS при малки деца с ниски нива на ендогенния мелатонин (Israel Patents Nos. 115861/2 и U.S. Patent No. 5500225 на Laudon et al).

Във връзка с по-горе казаното са откритията, че мелатонинът притежава онкостатични свойства за много видове рак, най-добре изучен е ефектът на мелатонина върху естрогеновите рецептори, имащи отношение към рака на гърдата (Blasak and Hill, *J. Neural. Transm. Suppl.* 21:433-449, 1986; Gonzalez et al., *Melanoma Res.* 1:237-243, 1991; Lissoni et al., *Eur. J. Cancer* 29A:185-189, 1993; Shellard et al., *Br. J. Cancer* 60:288-290, 1989; Philo and Berkowitz, *J. Urol.* 139:1099-1102, 1988; виж U.S. Patents Nos. 5196435 на Clemens et al. и 5272141 на Fraschini et al.). Възможно е мелатонинът да има антипролиферативно действие върху неракови клетки и може да се използва за третиране на доброкачествени тумори и пролиферативни заболявания като ВРН (U.S. Patent No. 5750557 и European Patent No. EP 0565296B на Zisapel) и псориазис.

Голяма част от изследванията върху мелатонина са насочени към изучаване на ефектите му върху репродукцията, особено върху сезонно

размножаващи се видове (като хамстери и овце), за които се знае, че мелатонинът регулира плодовитостта и съзряването, зимния сън и оцветяването на козината. Тези въздействия имат очевидно значение за животновъдството. При хората приложението на мелатонин в репродуктивната ендокринология включва: контрацептивни и фертилни агенти, лечение на преждевременен пубертет, лечение на пременструален синдром и хиперпролактинемия (Pevre et al., *Am. J. Psychiatry* 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., *Clin. Endocrinol. Metab.* 73:793-796, 1991; Bispink et al., *Pineal Res.* 8:97-106, 1990; Cagnacci et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73:210-220, 1991; Voordouw et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74:107-108, 1992; виж U.S. Patents Nos. 4855305 и 4945102 на Cohen et al. и 5272141 на Fraschini et al.). Вероятно мелатониновите съединения също могат да се прилагат при други ендокринни състояния, особено такива, които имат отношение към растежния хормон (Cramer et al., *Arzneim-Forsch* 26:1076-1078, 1976; Wright et al., *Clin. Endocrinol.* 24:375-382, 1986; Paccotti et al., *Chronobiologica* 15:279-288, 1988; Valcavi et al., *Clin. Endocrinol.* 39:139-199, 1993). Мелатонинът може да редуцира уголемяването на простатата (виж по-горе цитираните US и EP патенти на Zisapel). Перорално приет от кастрирани млади плъхове мелатонин инхибира андроген-зависимия растеж на вентралната простата и семенните мехурчета (gilad et al., *J. Of Urol.* 159:1069-73, 1998). Наскоро бяха установени мелатонинови рецептори с висок афинитет в доброкачествени епителни клетки на простатата, чрез които може да се повлияе клетъчния растеж и жизнеспособност (*Endocrinology*, 137:1412-17, 1996).

Заедно с епифизата и окото синтезира мелатонин. Напоследък мелатонинът се свързва с контрола на вътреочното налягане и може да се използва за лечение на глаукома (Samples et al., *Curr. Eye, Res.* 7:649-653, 1988; Rhode et al., *Ophthalmic Res.* 25:10-15, 1993).

Бъбреците също експресират мелатонинови рецептори и е установено, че мелатонинът повлиява екскрецията на вазопресин и урина (Song et al., *FASEB J* 11:93-100, 1997; Yasin et al., *Brain Res. Bull* 39:1-5, 1997).

Очевидно е, че съществува широк спектър от терапевтични приложения на мелатонина. Съответно, се наблюдава непрекъснат стремеж да се открият нови съединения, които взаимодействат с мелатонинергичната система като потенциални терапевтични агенти. Тези съединения могат да осигурят по-продължително действие, селективна локализация и по-голяма ефективност от тази на мелатонина.

Нови съединения, свързани с мелатонина, но с фармакологични и фармакокинетични профили, различни от тези на мелатонина, могат да бъдат важни нови лекарства. Например, виж U.S. patent No. 5403851, който описва приложението на заместени триптамини, фенилалкиламини и свързани съединения с цел лечение на много фармацевтични индикации, включително нарушения на съня, ендокринни индикации, нарушения на имунната система и др. PCT Patent Applications No. WO 87/00432 описва композиции за лечение или превенция на псориазис, които съдържат мелатонин или свързани съединения. European Patent Application No. 0330625A2 описва продукцията на мелатонин и негови аналози за различни терапевтични цели, включително приемане на мелатонин в комбинация с азидотимидин за лечение на СПИН. Мелатонинови аналози на базата на биоизостеричните свойства на нафталеновия и индоловия пръстен се описват в J. Med. Chem., 1992, 35:1484-1485, EP 662471 A2 950712 на Depreux et al., WO 9529173 A1 951102 на Ladlow et al., U.S. Patents Nos. 5151446 на Horn et al., 5194614 на Adrieux et al. и 5276051 на Lesieur et al.

При плъхове (Zisapel et al., Brain Res., 1982, 246(1):161-3), овце и хамстери (Malpoux et al., Reprod. Nutr. Dev., 1999, 39(3):355-66) е показано *in vitro* инхибиране с мелатонин на отделянето на допамин в специфични области на мозъка. Освен това, мелатонинът може да потисне възбудимостта на невроните в субстанция нигра (Escames et al., Neuroreport, 1996, 7(2):597-600) и да повиши афинитета на D2 допаминовите рецептори в стриатума на плъховете (Hamdi Life Sci., 1998, 63:2115-20). Следователно е възможно да се лекуват и нарушения, свързани с повишено отделяне на допамин или допаминова

свръхчувствителност, например, забавена дискинезия или кокаинова пристрастеност.

За терапевтични цели могат да се използват и мелатонинови инхибитори. Редукция на нигростриаталната допаминергична активност, като тази, предизвикана от мелатонина, може да доведе до влошаване на страничните ефекти на паркинсонизма и акатизия, което се потвърждава от при изследвания с животински модели на болестта на Паркинсон (Willis and Armstrong, *Brain Res.*, *Brain Res. Rev.*, 1998, 27(3):177-242). В тези случаи мелатониновите антагонисти могат да бъдат полезни при превенцията на ефектите от ендогенния мелатонин при болестта на Паркинсон. Също така мелатониновите антагонисти могат да намерят приложение при предотвратяване на умората и сънливостта, причинена от повишената секреция на ендогенния мелатонин през нощта, при хора, работещи на смени; при незрящи хора, при които е нарушен синхрона с естествения цикъл светло-тъмно на околната среда, при пациенти със синдром на забавена фаза на заспиване (DSPPS), при които се секретира мелатонин през деня, а също и при смяна на часовите зони при пътувания.

Съществуват факти, които предполагат, че, както мелатонина и подобните му съединения, така и мелатониновите антагонисти могат да имат потенциално терапевтично приложение за редица заболявания и болестни състояния. Настоящото изобретение е насочено към необходимостта от по-терапевтично селективни съединения от мелатонина.

Известно е, че съединенията N-(2,4-динитрофенил)-5-метокситриптамин ("ML-23") и N-(2,4-динитрофенил)-2-йодо-5-метокситриптамин имат антагонистичен ефект спрямо мелатонина (Zisapel et al., 1989, US Patent No. 4880826; Laudon et al., *J. Endocrinol.*, 1988, 116:43-53; Oaknin-Bendahan et al., *Neuroreport*, 1995, 27(6):785-8; Nordio et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1989, 191:321-5; Zisapel et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 136:259-60). Според изобретателите на настоящото изобретение досега не е посочвано други N-(2,4-

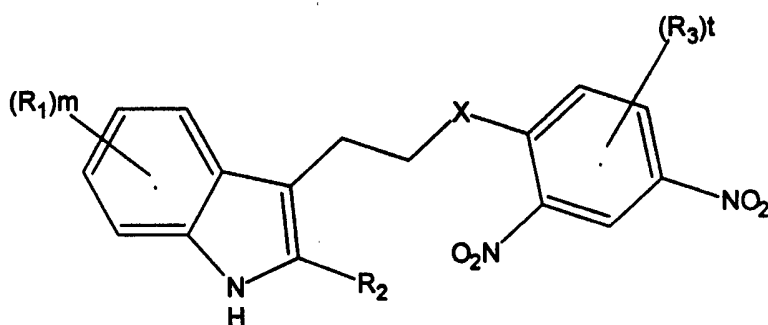
динитрофенил)-5-метокситриптамини, техни етерни или тиоестерни аналози да имат потенциално приложение взаимодействие с мелатонинергичната система.

Пълното съдържание на горесцитираните патенти, патентни заявки и публикации да се смятат за включени като справка.

Задача на изобретението е да се създадат нови заместени триптамини, техни производни, а също и съдържащи ги фармацевтични състави, които да имат приложение при производството на медикаменти, които взаимодействат с мелатонинергичната система.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Тази задача се решава, като се създават съединения с формула (I):



и техните кисели соли, в случаите, когато съединенията имат основен характер, където: всеки от R_1 , R_2 и R_3 е селектиран независимо от останалите от водороден атом, халогенен атом, C_{1-4} алкилова група, $NR'R''$, $N(R')C(:O)R^0$, нитро група, арилова група, арил- C_{1-4} -алкилова група или арил- C_{1-4} -алкокси група, като R^0 е C_{1-4} алкилова или арилова група и всеки от R' и R'' , независимо един от друг, е H или C_{1-4} алкилова група или $R' = R'' = C(CH_2)_2$ или $NR'R''$ е основа на наситен хетероцикличесен пръстен, съдържащ 3-8 атома; m е от 0-4; t е от 0-3; X е NH, N- C_{1-4} алкилова група, O или S атом; в случаите, когато $(R_1)_m$ е 5-метокси група, R_2 е H или I и t = 0, X да не е NH.

Под използваната по-горе дефиниция "арилова група" се има предвид моновалентния остатък на заместено или незаместено ароматно ядро, за предпочитане бензенов пръстен, но може да бъде и друг моновалентен карбоцикличесен арилов остатък като нафтилов остатък, например, или

моновалентният остатък на хетероцикличен ароматен пръстен като фуран, тιοфен, пиrol, пиридин, бензопиран или бензотιοфен. Когато ариловата група е заместена, заместителят може да бъде, например, една или повече хидроксилна група, C₁₋₄-алкокси група, халогенен атом, циано група, нитро група, карбоксилна киселина, естер или амид, сулфонова киселина, естер или амид, сулфонат, сулфоксид или халогенирана C₁₋₄-алкилова група като хлоро- или дихлорометилова група или CF₃, amino група, моно-(C₁₋₄-алкил)амино група, ди-(C₁₋₄-алкил)амино група или C₁₋₄ алкилова група.

Съгласно друг аспект на изобретението се създава фармацевтична композиция, която включва поне един фармацевтично приемлив разредител, консервант, солубилизатор, емулгатор, адювант и/или носител и поне едно съединение съгласно изобретението или негова фармацевтично приемлива сол.

Съгласно друг аспект на изобретението се прилага поне едно съединение съгласно изобретението и негова фармацевтично приемлива сол за производството на медикамент, взаимодействащ с мелатонинергичната система, например, медикамент с приложение в животновъдството или медикамент за превенция или лечение на простатни състояния, импотентност, сърдечно-съдови нарушения, нарушения на централната нервна система, психиатрични нарушения, нарушения на хронобиологична основа, ендокринни индикации, неопластични състояния, заболявания на имунната система, състояния, свързани със стареенето, офталмологични заболявания, локализиращи главоболия и мигрена.

Съгласно друг аспект изобретението се създава метод за лечение на медицински състояния при бозайници (хора или животни), които могат да получат облекчение от лечение с медикамент, взаимодействащ с мелатонинергичната система, който метод включва лечение на такива състояния с ефективно количество от поне едно съединение съгласно изобретението и негова фармацевтично приемлива сол.

ПРИМЕРНО ИЗПЪЛНЕНИЕ И ДЕЙСТВИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Без да се ограничава обхвата на изобретението, по-долу са представени предпочитани подгрупи от съединения с гореописаната формула:

съединения, където $m = 0$, $t = 1$, R_3 е $N(R')C(:O)R^0$ на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

съединения, където $m = 1$, $t = 1$, R_1 е метилова или метокси група на 5 място в индолов пръстен, R_3 е $N(R')C(:O)R^0$ на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

съединения, където $m = 0$, $t = 1$, R_3 е NH_2 на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

съединения, където $m = 1$, $t = 1$, R_1 е метилова или метокси група на 5 място в индолов пръстен, R_3 е NH_2 на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

съединения, където $m = 0$ или 1 , $t = 0$ и когато $m = 1$, R_1 е метилова група на 5 място в индолов пръстен.

Всяка фармацевтична композиция съгласно изобретението има поне една от следните предпочитани характеристики:

(i) адаптирана е за перорално, ректално, парентерално, трансбукално, интрапулмонарно (например, чрез инхалация) или трансдермално приемане;

(ii) направена е под формата на дозираща единица, всяка от които включва определено количество от поне едно от съединенията съгласно изобретението, в рамките от 0.0025-1000 mg;

(iii) представлява композиция с контролирано отделяне, като поне едно от съединенията съгласно изобретението се отделя с предопределена контролирана скорост.

Във фармацевтичните композиции съгласно изобретението се използват фармацевтично приемливи разредители, консерванти, солубилизатори, емулгатори, адюванти и носители, обичайно използвани във фармацевтичните

и ветеринарните композиции. Фармацевтичните композиции съгласно изобретението могат да се адаптират за приемане от хора и/или животни.

За перорално приемане фармацевтичните композиции съгласно изобретението могат да бъдат под формата на таблетки, капсули, емулсии, разтвори, сиропи или суспензии. За парентерално приемане фармацевтичните композиции могат да бъдат под формата на ампули или като суспензии, разтвори или емулсии във водни или маслени носители. Необходимостта от суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи агенти, разбира се, ще зависи от разтворимостта на активната съставка и носителите, които се използват в отделните варианти. Допълнително, композициите могат да съдържат, например, физиологично съвместими консерванти и антиоксиданти.

Фармацевтичните композиции съгласно изобретението могат да се използват също под формата на супозитории с конвенционални бази за супозитории като какаово масло или други глицериди. Като алтернатива, композициите могат да бъдат във вид на депо-форми, които да отделят бавно активната съставка за предопределен период от време.

Съединенията съгласно изобретението могат да се приемат и по трансбукален, интрапулмонарен или трансдермален път.

По-долу са изброени състояния, за които се смята, че могат да получат облекчение от лечение със съединение съгласно изобретението. Такива състояния включват доброкачествено и туморно разрастване на простатата и импотентност; сърдечно-съдови нарушения, включително хипертензия, предотвратяване на коагулация на кръвни елементи и предпазване от исхемични удари; нарушения на централната нервна система и психиатрични нарушения като, например, нарушения на съня, епилепсия и други конвулсивни нарушения, раздразнителност, психиатрични заболявания, невропатии, невродегенеративни заболявания, например, болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон, болестта на Хънтингтън, треска, аналгезия; нарушения на хронобиологична основа, например, нарушения при смяна на часовите зони при

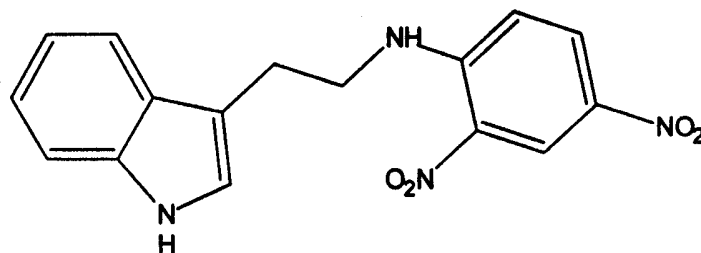
пътувания, нарушения на циркадните ритми на съня, например, синдром на забавена фаза на заспиване (DSPS), проблеми при работа на смени и сезонно-свързани нарушения, например, сезонни психо-емоционални промени (SAD); ендокринни индикации, например, контрацепция и безплодие, преждевременен пубертет, пременструален синдром, хиперпролактинемия и недостатъчна секреция на растежен хормон; неопластични заболявания, включително рак и други пролиферативни заболявания; заболявания на имунната система, включително и СПИН; състояния, свързани със стареенето; офталмологични заболявания; локализиран главобол и мигрена; забавена дискинезия, стабилизиране на диабетно болни и заболявания, свързани с наднормено тегло (лептин, затлъстяване), а също и като допълнително помощно средство в животновъдството, например, за регулация на фертилността, пубертета, цвета на козината.

Също така се смята, че съединенията съгласно изобретението и особено тези, при които във формула (I) е включен антиоксидант и агент, притежаващ свойството да обезврежда свободни радикали, като по този начин към изобретението спадат и козметични композиции със защитни за кожата свойства за външно приложение, например, под формата на мазила, кремове, мехлеми и лосиони (илюстриращи примери), които да включват поне едно съединение съгласно изобретението, заедно с поне един разредител, носител и адвант.

Изобретението ще бъде илюстрирано от следните Примери.

Пример 1

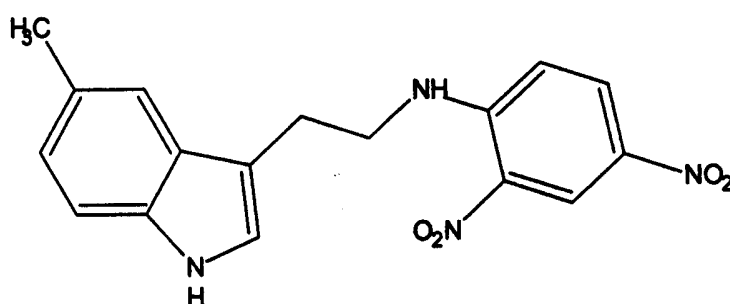
N-(2,4-динитрофенил)-триптамин (ML-25)



1 mMol триптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитрофлуоробензен в 200 литра етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 90 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.84$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 2

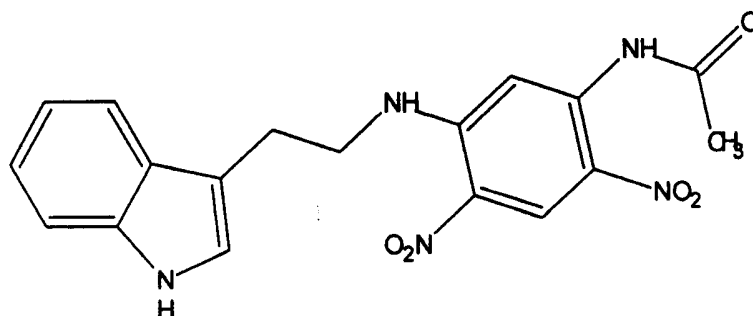
N-(2,4-динитрофенил)-5-метилтриптамин (ML-28)



1 mMol 5-метилтриптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитрофлуоробензен в 200 ml етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 85 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.8$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 3

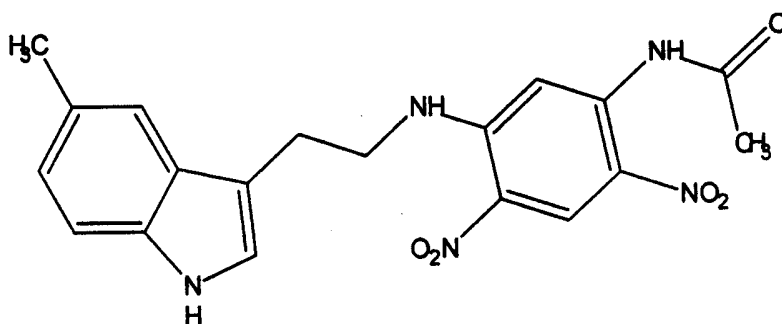
2,4-динитро-5-триптиламиноацетанилид (ML-26)



1 mMol триптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороацетанилид в 200 ml етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 80 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.76$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 4

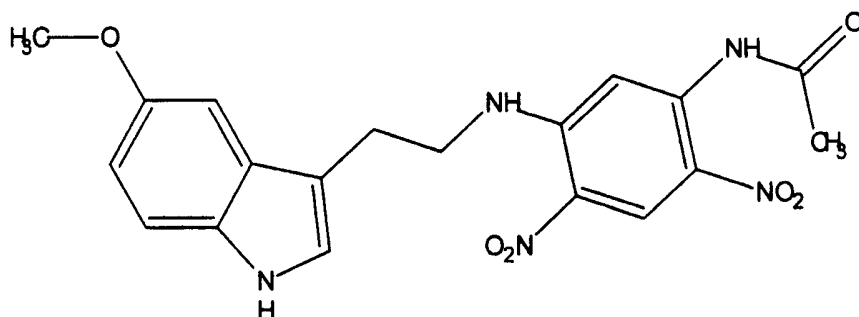
2,4-динитро-5-(5'-метилтриптил)-аминоацетанилид (ML-29)



1 mMol 5-метилтриптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороацетанилид в 200 ml етанол и получената смес се разбърква 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 95 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел), оставя едно жълто петно ($R_f = 0.7$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 5

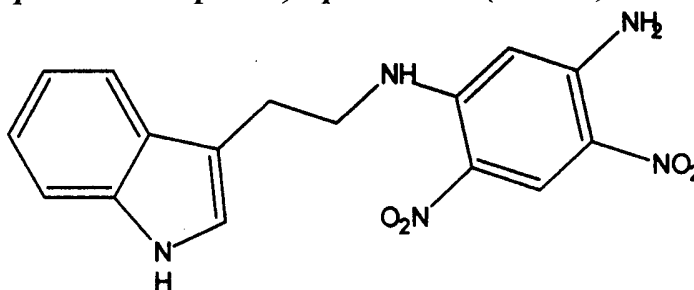
2,4-динитро-5-(5'-метокситриптил)аминоацетанилид (ML-30)



1 mMol 5-метокситриптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороацетанилид в 200 ml етанол и получената смес се разбърква 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 85 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.57$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 6

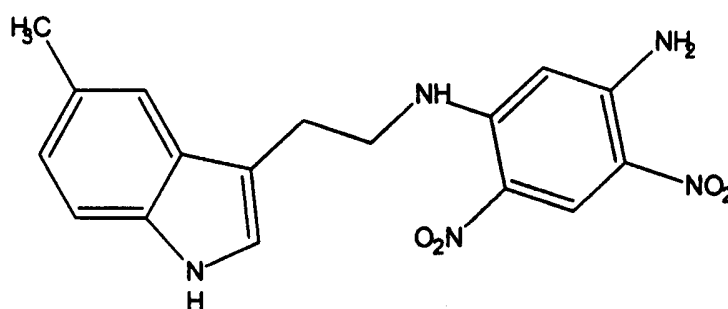
N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-триптамин (ML-27)



1 mMol триптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороанилин в 200 ml етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 90 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.57$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 7

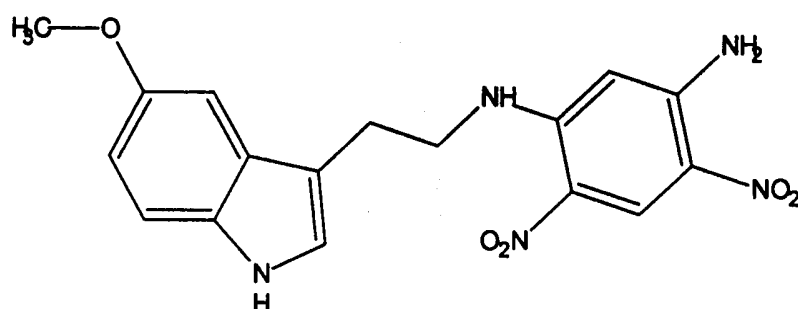
N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-5'-метилтриптамин (ML-31)



1 mMol 5-метилтриптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороанилин в 200 ml етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 90 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.59$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 8

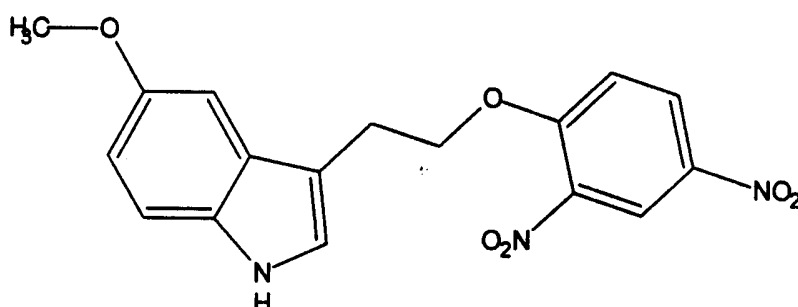
N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-5'-метокситриптамин (ML-32)



1 mMol 5-метокситриптамин се разтваря в 100 ml вода и рН се коригира до рН 8.3 с 2.5 mol натриев бикарбонат (NaHCO_3), след което се добавя 1.5 % разтвор на 2,4-динитро-5-флуороанилин в 200 ml етанол и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Желаният продукт се утаява, след което се промива и се изсушава. Продуктът се получава при 95 % добив и TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.57$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия.

Пример 9

O-2,4-динитрофенил-5'-метокситриптофол (ML-33)



Към разтвор на 5-метокситриптофол 1 (700 mg, 3.7 mmol) в 3 ml дихлорометан (DCM) се добавя на капки разтвор на 2,4-динитро-5-флуоробензен (205 mg, 4.0 mmol) в DCM и получената смес се разбърква в аргонова атмосфера. След това бавно се добавя триетиламин (410 mg, 4.1 mmol) и сместа се оставя да престои през нощта като се разбърква, след което разтворителят се изпарява. TLC (хлороформ, плаки от силика гел) оставя едно жълто петно ($R_f = 0.80$), което се разтваря добре обратно в изходните материали при същите условия. Суровият продукт се разтваря в хлороформ (200 ml) и се промива с 0.1 N HCl (2x200 ml), с 1 N NaOH (2x200 ml) и един път с вода (200 ml). Органичният солй се изсушава с $MgSO_4$ и се концентрира във вакуум. Пречиства се чрез течна хроматография върху силика гел, за елюент се използва хлороформ и се получава чист 5-метокситриптофил-2,4-динитрофенилов етер (890 mg, 2.5 mmol, 67 % добив) като яркожълт прах.

Биологично тестване на съединенията съгласно изобретението

Експеримент 1

Таблица 1: Ефекти на ML съединения съгласно изобретението върху глутамат-индуцирана окислителна токсичност в линия хипокампални клетки (HT 22)

Промените в потенциала на митохондриалната мембрана се регистрират с флуоресцентна проба с 5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-тетраетилбензимидазол-карбоцианинийодид (JC-1) съгласно Nuydens et al., 1999, J of Neuroscience, 92, 153-9. Хипокампални клетки (HT-22) от умъртвени мишки се поддържат в минимална модифицирана среда на Dulbecco (DMEM), допълнена с 10 % фетален говежди серум и обработена чрез трипсинизация. Клетките (3000 на плака с 96 ямки) се културират в продължение на 24 часа с DMEM, съдържаща 5 mM глутамат, след което се обработват с 10^{-7} M ML съединения. След това клетките се натоварват с JC-1 чрез смяна на културиращата среда с фосфатно буфериран солен разтвор (PBS), съдържащ 1 g/L глюкоза и 10 μ M JC-1 в продължение на 10 min при 37° , след което се промиват еднократно. След това

се отчита флуоресценцията в платков четец с дължина на вълните на възбуждане/емисия 480/530 nm и 530/590 nm. Съотношението на интензитетите на флуоресценция в двата диапазона от дължини на вълните е 530/590:480/530 и е индикация за потенциала на митохондриалната мембрана. Понижението на това съотношение показва, че деполяризация на митохондриалната мембрана поради увреждането ѝ от някакво патологично влияние (включително и липса на кислород), водещо до апоптоза на клетките. Резултатите (таблица 1) показват понижено съотношение на флуоресценция при глутамат-индуцирано увреждане на потенциала на митохондриалната мембрана в хипокампаалните клетки. Мелатонинът, ML-23 и четири съединения съгласно изобретението (ML-25, ML-27, ML-26, ML-30) показват чувствителен защитен ефект срещу глутамат-медирано увреждане на митохондриите така, че съотношението на флуоресценция се запазва високо в сравнение с това на клетките, третирани само с глутамат. Сред тези съединения, три от тях (ML-23, ML-25, ML-26) не понижават мембранния потенциал на контролната група клетки, докато други (ML-27 и ML-30) го понижават. Други съединения от групата, представена в Таблица 1 (ML-29, ML-32 и ML-31), понижават потенциала на митохондриалната мембрана на контролната група клетки, без да оказват защитен ефект срещу глутамата. Единствено ML-28 повишава потенциала в контролната група клетки, но не предпазва клетките от глутамат-индуцирано увреждане.

Този експеримент показва директния инхибиращ ефект на съединенията съгласно изобретението върху потенциала на митохондриалната мембрана, който е подобен на ефекта на мелатонина.

Таблица 1:

Контролни състояния		+ глутамат 5 mM		
	JC-1 съотношение A		JC-1 съотношение B	JC-1 съотношение B/A (%)
Контрола	2.46	Контрола	2.09	85
Мелатонин	2.48	Мелатонин	2.44	98
ML-23	2.19	ML-23	1.97	90
ML-25	2.21	ML-25	2.01	91
ML-26	2.16	ML-26	2.11	98
ML-27	1.80	ML-27	1.83	102
ML-28	2.77	ML-28	2.28	82
ML-29	2.28	ML-29	1.79	78
ML-30	1.83	ML-30	2.13	116
ML-31	1.93	ML-31	1.57	81
ML-32	2.15	ML-32	1.76	82

Експеримент 2

Свързване на ¹²⁵I-мелатонин с мембраните на мозъчни клетки на хамстер

Два (2) цели мозъка от хамстери се хомогенизират с хомогенизатор с тефлоново покритие с ледено студен Tris-HCl буфер (50 mmol/L Tris, 5 mmol/L, CaCl₂, pH =7.4) на 10 vol/g тъкан и се центрофугира при 10 000 g в продължение на 10 min. Супернатантата се центрофугира при 100 000 g в продължение на два часа до получаване на сурова синаптосомална пелета (P2).

Равни части от суспендираната P2 (20 ul) се инкубират при 37° с ¹²⁵I-мелатонин (250 pM) в продължение на 10 min в Tris-HCl буфер, в присъствието или отсъствието на 1 pM-100 μM тестови съединения (ML съединения и мелатонин). Реакцията на свързване се прекратява чрез добавяне на 4 ml ледено студен Tris буфер. След това мембраните се събират чрез вакуумна филтрация като се използват GF/C филтри от фибростъкло, след което се промиват с 3x4 ml ледено студен буфер. От филтрите, съдържащи свързаният ¹²⁵I-мелатонин, се отчита количеството на радиоактивност с γ-брояч. Резултатите (таблица 2) показват способността на ML-съединенията да се свързват под формата на ¹²⁵I-мелатонин с мембранна фракция от мозък на плъх. ML-29, ML-30 и ML-31 (10⁶

10^{-6} М) инхибират (≥ 20 %) специфичното свързване на 125 I-мелатонин. ML-27, ML-28 и ML-23 редуцират специфичното свързване на 125 I-мелатонин в по-малка степен (~ 13 %). Чистият мелатонин (10^{-6} М) също понижава специфичното свързване на 125 I-мелатонин в подобна степен (20 %).

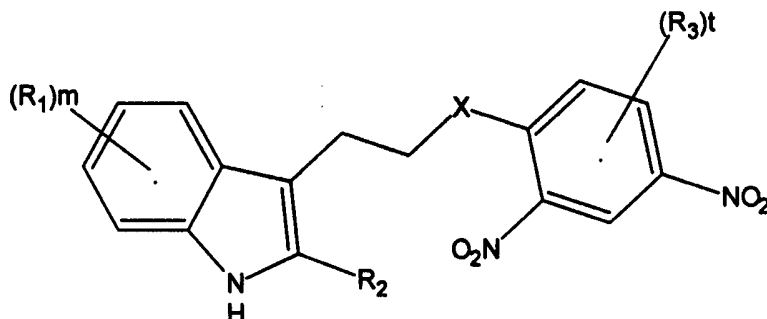
Таблица 2:

Сравнителна концентрация	0	10^{-6} М	% на свързване	10^{-7} М	% на свързване
Мелатонин	424	335	79	377	89
ML-23	463	403	87	435	94
ML-25	429	390	91	396	92
ML-26	417	411	99	435	104
ML-27	486	426	87	448	92
ML-28	418	365	87	381	91
ML-29	447	358	80	404	90
ML-30	509	409	80	488	96
ML-31	464	334	72	438	94
ML-32	452	419	93	408	90

За специалистите в областта е очевидно, че тук са описани само някои варианти на изобретението, което има много други варианти и модификации. Затова изобретението не се ограничава с приложените примери.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения със следната формула (I):



и техните кисели соли, в случаите, когато съединенията имат основен характер, където: всеки от R_1 , R_2 и R_3 е селектиран независимо от останалите от водороден атом, халогенен атом, C_{1-4} алкилова група, $NR'R''$, $N(R')C(:O)R^0$, нитро група, арилова група, арил- C_{1-4} -алкилова група или арил- C_{1-4} -алкокси група, като R^0 е C_{1-4} алкилова или арилова група и всеки от R' и R'' , независимо един от друг, е H или C_{1-4} алкилова група или $R' = R'' = ClCH_2CH_2$ или $NR'R''$ е основа на наситен хетероцикличесен пръстен, съдържащ 3-8 атома; m е от 0-4; t е от 0-3; X е NH, $N-C_{1-4}$ алкилова група, O или S атом; в случаите, когато $(R_1)_m$ е 5-метокси група, R_2 е H или I и $t = 0$, X да не е NH; в случаите, когато R_2 е H и $m = t = 0$, X да не е S.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $m = 0$, $t = 1$, R_3 е $N(R')C(:O)R^0$ на 3 място в незаместен бензенев пръстен и X е NH, $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

3. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $m = 1$, $t = 1$, R_1 е метилова или метокси група на 5 място в индолов пръстен, R_3 е $N(R')C(:O)R^0$ на 3 място в незаместен бензенев пръстен и X е NH, $NH-C_{1-4}$ алкилова група или O атом;

4. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се това, че $m = 0$, $t = 1$, R_3 е NH_2 на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , NH-C_{1-4} алкилова група или O атом;

5. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $m = 1$, $t = 1$, R_1 е метилова или метокси група на 5 място в индолов пръстен, R_3 е NH_2 на 3 място в незаместен бензен пръстен и X е NH , NH-C_{1-4} алкилова група или O атом;

6. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $m = 0$ или 1, $t = 0$ и когато $m = 1$, R_1 е метилова група на 5 място в индолов пръстен.

7. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е избрано от едно от следните изброени:

N-(2,4-динитрофенил)-триптамин

N-(2,4-динитрофенил)-5-метилтриптамин

2,4-динитро-5-триптиламиноацетанилид

2,4-динитро-5-(5'-метилтриптил)-аминоацетанилид

2,4-динитро-5-(5'-метокситриптил)аминоацетанилид

N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-триптамин

N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-5'-метилтриптамин

N-(2,4-динитро-5-аминофенил)-5'-метокситриптамин

O-2,4-динитрофенил-5'-метокситриптофол

8. Фармацевтична композиция, характеризираща се с това, че има поне едно приложение в животновъдството или за превенция или лечение на простатни състояния, импотентност, сърдечно-съдови нарушения, нарушения на централната нервна система, психиатрични нарушения, нарушения на хронобиологична основа, ендокринни индикации, неопластични състояния,

проблеми с имунната система, състояния, свързани със стареенето, офталмологични заболявания, локализиращи главоболия и мигрена и че включва поне един фармацевтично приемлив разредител, консервант, солубилизатор, емулгатор, адювант и/или носител и поне едно съединение съгласно претенция 1 с формула (I) и негови фармацевтично приемливи соли като всеки от R_1 , R_2 и R_3 е селектиран независимо от останалите от водороден атом, халогенен атом, C_{1-4} алкилова група, $NR'R''$, $N(R')C(:O)R^0$, нитро група, арилова група, арил- C_{1-4} -алкилова група или арил- C_{1-4} -алкокси група, като R^0 е C_{1-4} алкилова или арилова група и всеки от R' и R'' , независимо един от друг, е H или C_{1-4} алкилова група или $R' = R'' = ClCH_2CH_2$ или $NR'R''$ е основа на наситен хетероциклически пръстен, съдържащ 3-8 атома; m е от 0-4; t е от 0-3; X е NH, N- C_{1-4} алкилова група, O или S атом; в случаите, когато $(R_1)_m$ е 5-метокси група, R_2 е H или I и t = 0, X да не е NH.

9. Фармацевтична композиция съгласно претенция 8, характеризираща се с това, че отговаря на поне една от следните характеристики:

(i) адаптирана е за перорално, ректално, парентерално, трансбукално, интрапулмонарно (например, чрез инхалация) или трансдермално приемане;

(ii) направена е под формата на дозираща единица, всяка от които включва определено количество от поне едно от съединенията съгласно изобретението, в рамките от 0.0025-1000 mg;

(iii) представлява композиция с контролирано отделяне като поне едно от съединенията съгласно изобретението се отделя с предопределена контролирана скорост.

10. Композиция, характеризираща се с това, че е селектирана от козметични композиции със защитни за кожата свойства за външно приложение и че включва поне едно съединение съгласно претенция 8 от формула (I) и че има ефект на антиоксидант и агент, притежаващ свойството да

обезврежда свободни радикали, заедно с поне един разредител, носител и адювант.

11. Приложение на поне едно съединение съгласно претенция 8 от формула (I) и негови фармацевтично приемливи соли за производството на медикамент с поне едно приложение в животновъдството или за превенция или лечение на простатни състояния, импотентност, сърдечно-съдови нарушения, нарушения на централната нервна система, психиатрични нарушения, нарушения на хронобиологична основа, ендокринни индикации, неопластични състояния, заболявания на имунната система, състояния, свързани със стареенето, офталмологични заболявания, локализирани главоболия и мигрена.

12. Метод за превенция или лечение на простатни състояния, импотентност, сърдечно-съдови нарушения, нарушения на централната нервна система, психиатрични нарушения, нарушения на хронобиологична основа, ендокринни индикации, неопластични състояния, заболявания на имунната система, състояния, свързани със стареенето, офталмологични заболявания, локализирани главоболия и мигрена или за лечение на бозайници (животни) в животновъдството, включително и лечение на бозайници с ефективно количество от поне едно съединение съгласно претенция 8 от формула (I) и негови фармацевтично приемливи соли.