



(19) **UA** (11) **80 555** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200500667, 16.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.10.2007

(30) Приоритет: 25.06.2002 CN 02121479.4

(46) Дата публикации: 10.10.2007A61P 25/28
20060101AFI20070115BMUA C07D
209/96 20060101ALI20070115BMUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IB03/02600, 20030616

(72) Изобретатель:

Кин Гуо-Вей, CN,
Танг Кси-Кан, CN,
Лестаж Пьер, FR,
Кеньяр Даниель-Энри, FR,
Ренар Пьер, FR

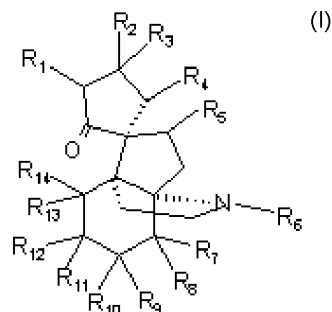
(73) Патентовладелец:

ШАНХАЙ ИНСТИТЮТ ОФ МАТЕРИА МЕДИКА,
CN,
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(54) АКУТУМИН И СОЕДИНЕНИЯ АКУТУМИНА, СИНТЕЗ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к акутумину и его соединениям, а также соединениям формулы (I), где R_1 и R_2 каждый представляют собой атом водорода или вместе образуют дополнительную связь, R_3 представляет собой атом водорода или алкокси группу, R_5 представляет собой атом водорода или хлора, R_6 представляет собой атом водорода или алкильную, алкилкарбонильную или амильную группу, R_7 и R_{10} каждый представляет собой алкоксигруппу, R_{10} представляет собой алкоксигруппу, R_4 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} являются такими, как обозначено в описании.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 555** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: a200500667, 16.06.2003

(24) Effective date for property rights: 10.10.2007

(30) Priority: 25.06.2002 CN 02121479.4

(46) Publication date: 10.10.2007A61P 25/28
20060101AFI20070115BMUA C07D
209/96 20060101ALI20070115BMUA

(86) PCT application:
PCT/IB03/02600, 20030616

(72) Inventor:

Qin Guo Wei, CN,
Tang Xi-Kan, CN,
Lestage Pierre, FR,
Keniar Daniel -Henry, FR,
Renard Pierre, FR

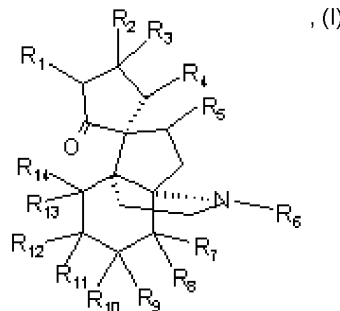
(73) Proprietor:

SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CN,
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(54) ACUTUMINE AND ACUTUMINE COMPOUNDS, SYNTHESIS AND USE

(57) Abstract:

The invention relates to acutumine and compounds thereof and also to compounds of formula (I) wherein R_1 and R_2 each represent a hydrogen atom or together form an additional bond, R_3 represents a hydrogen atom or an alkoxy group, R_5 represents a hydrogen or chlorine atom, R_6 represents a hydrogen atom or an alkyl, alkylcarbonyl or amyl group, R_7 and R_{10} each represent an alkoxy group, R_{10} represents an alkoxy group, $R_4, R_8, R_9, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ and R_{14} are as defined in the description.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 16, 10.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 555** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200500667, 16.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.10.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 25.06.2002 CN 02121479.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.10.2007 А61Р 25/28 20060101АFI20070115ВМУА С07D 209/96 20060101АFI20070115ВМУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ІВ03/02600, 20030616

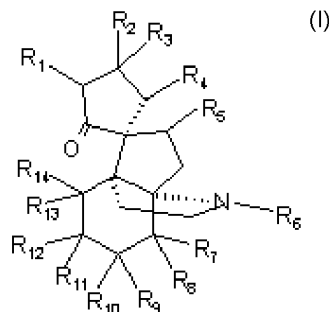
(72) Винахідник(и):
К'їн Гуо-Вей, CN,
Танг Ксі-Кан, CN,
Лестажа П'єр, FR,
Кеньяр Даніель-Енрі, FR,
Ренар П'єр, FR

(73) Власник(и):
ШАНХАЙ ІНСТІТУТ ОФ МАТЕРІА МЕДІКА,
CN,
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(54) АКУТУМІН І СПОЛУКИ АКУТУМІНУ, СИНТЕЗ І ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується акутуміну та його сполук, а також до сполук формули (I), де R₁ і R₂ кожен являють собою атом водню або разом утворюють додатковий зв'язок, R₃ являє собою атом водню або алкоксигрупу, R₅ являє собою атом водню або хлору, R₆ являє собою атом водню або алкільну, алкілкарбонільну або ароільну групу, R₇ і R₁₀ кожен являють собою алкоксигрупу, R₁₀ являє собою алкоксигрупу, R₄, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₃ і R₁₄ є такими, як визначено в описі.



UA 80555 C2

UA 80555 C2

Опис винаходу

Menispermum dauricum є дерев'янистою виткою рослиною довжиною більше ніж 10 метрів, яка широко розповсюджена на півночі, північному сході та сході Китаю [Editorial Board, "National Collective Data of Chinese Traditional and Herbal Medicines", Peoples Health Publisher, First Edition (Chinese), 1975, p. 105]. Сухе кореневище, іменоване Rhizoma Menispermis, є частиною традиційної китайської медицини і зараз офіційно включене до китайської фармакопеї як анальгетичний та жарознижувальний засіб (Фармакопейний комітет Китайської Народної Республіки, 2000).

Діючі речовини, присутні у Menispermum dauricum, є, по суті, алкалоїдами (1-2% неочищений екстракт). Були виділені та охарактеризовані численні алкалоїди, що мають різноманітні структури, такі як бісбензилізохінолін, оксоізоапорфін, апорфін, проапорфін, морфінан та багато інших.

Ряд алкалоїдів очищували і досліджували їхні фармакологічні властивості. Наприклад, було виявлено, що даурицин, головний алкалоїдний компонент кореневища, є активним для серцево-судинної системи і має протизапальні властивості. Він був застосований клінічно для лікування пацієнтів з аритмією.

Дагурізолін, ще один алкалоїд з бісбензилізохіноліновою структурою, має виражену міорелаксантну дію [Liu Chang-Xiao et Al, "Modern Research and Application of Chinese Medicinal Plants", Hong Kong Medical Publisher, First Edition (English) in 2000, p. 480].

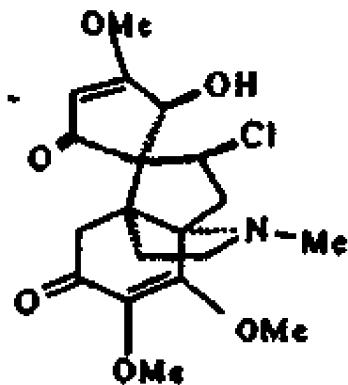
Акутумін, неосновний алкалоїдний компонент кореневища, був відкритий у 1967 і має характерною особливістю наявність атома хлору [Tomita, M. et Al, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1971,19(4), p. 770]. У даний час ми виявили, що акутумін сприяє мнемо-когнітивним властивостям в експериментальних моделях на тваринах.

Старіння населення через збільшення тривалості життя принесло з собою значне збільшення когнітивних розладів, пов'язаних із нормальним старінням мозку або патологічним старінням мозку, що зустрічається в ході нейродегенеративних захворювань, таких як, наприклад, хвороба Альцгеймера.

Більшість речовин, які використовують сьогодні для лікування когнітивних розладів, пов'язаних зі старінням, діють шляхом сприяння центральним холінергічним системам - або безпосередньо, як у випадку інгібіторів ацетилхолінестерази (такрин, донепезил) і холінергічних агоністів (нефірацетам), або опосередковано, як у випадку ноотропних речовин (пірацетам, прамірацетам) і мозкових судинорозширювальних речовин (вінпроцетин).

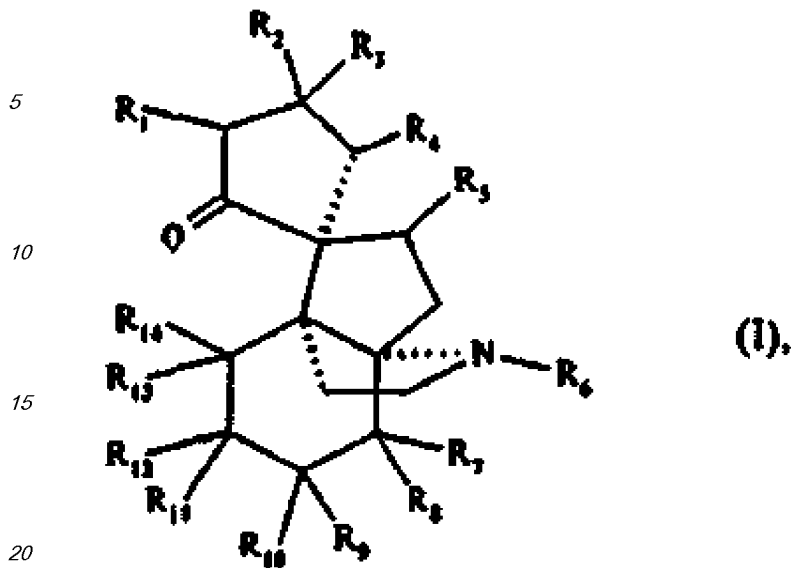
Отже, особливо корисним було б синтезувати нові сполуки, які здатні протистояти когнітивним розладам, пов'язаним зі старінням, і/або поліпшувати когнітивні процеси.

Даний винахід стосується, з одного боку, використання акутуміну



і/або сполук акутуміну при мнемокогнітивних розладах і, з іншого боку, синтезу нових сполук, що мають особливо цінні фармакологічні властивості у цій же галузі.

Конкретніше, даний винахід стосується сполук формули (I):



де:

R_1 і R_2 кожен являють собою атом водню або разом утворюють додатковий зв'язок,

R_3 являє собою атом водню або алкокси групу,

R_4 являє собою атом водню або гідрокси, алкокси, алкілкарбонілокси або арилкарбонілокси групу,

R_5 являє собою атом водню або галогену,

R_6 являє собою атом водню або алкільну, алкілкарбонільну або ароільну групу,

R_7 являє собою алкокси групу,

R_8 і R_9 разом утворюють додатковий зв'язок,

або R_8 і R_{13} разом утворюють сульфідний місток і, у цьому випадку, R_9 і R_{10} разом утворюють оксо групу і R_{14} являє собою атом хлору,

R_{10} являє собою алкокси групу,

R_{11} являє собою гідрокси або алкокси групу,

R_{12} являє собою атом водню,

або R_{11} і R_{12} разом утворюють оксо, оксим або О-алкіл-оксимну групу,

і R_{13} та R_{14} кожен являють собою атом водню або разом утворюють оксо групу,

із застереженням, що сполука формули (I) не може являти собою:

-спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] (акутумін),

-спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-ацетилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ол],

-спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-бензоїлпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-ацетил-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] (акутумідін),

-спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

-спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-ге

ксагідро-5Н-інден-5-он],
розуміють, що

- "алкіл" означає алкілну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, яка може бути лінійною або розгалуженою,

- "алкокси" означає алкілокси групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, яка може бути лінійною або розгалуженою,

- "арилокси" означає арилокси групу, де арильна частина являє собою фенільну або нафтильну групу,

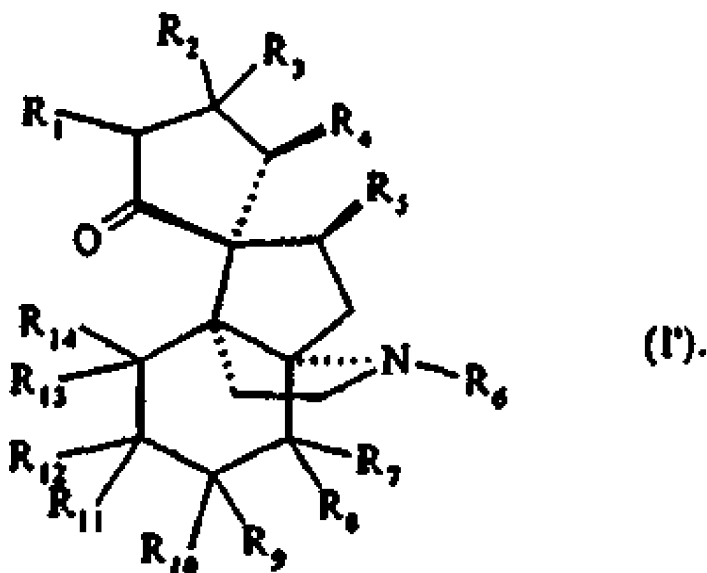
- "арол" означає арилкарбонільну групу, де арильна частина являє собою фенільну або нафтильну групу,

їхніх енантіомерів і діастереоізомерів, та їхніх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, не принускаючи жодного обмеження, хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, маленова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, метансульфофосфатна кислота, камфорна кислота, шавлева кислота і т.п.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, не принускаючи жодного обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.п.

Переважаюча конфігурація сполук формули (I) за даним винаходом показана у формулі (I')



Переважними сполуками винаходу є сполуки формули (I), де R₁ і R₂, з одного боку, та R₈ і R₉, з іншого боку, разом утворюють додатковий зв'язок.

Переважним значенням груп R₃, R₇ і R₁₀ сполук формули (I) за даним винаходом є метокси група.

Переважно, R₄ являє собою гідрокси, ацетилокси або бензоїлокси групу.

Дуже переважно, R₅ являє собою атом хлору.

R₆ більш переважно являє собою металну або етильну групу або атом водню.

Винахід переважно стосується сполук формули (I), де R₁₁ і R₁₂ разом утворюють оксо групу.

Більш переважно, R₁₃ і R₁₄ кожен являють собою атом водню.

Навіть більш переважно, винахід стосується сполук формули (I), якими є:

спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

- спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-етилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

- спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-пропанолпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он оксим],

спіро[(4S,5S)-3,4-диметокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-2,3,3a,4,7a-тетрагідро-4H,5H-інден-4,5-діон],

- спіро[(5S)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-

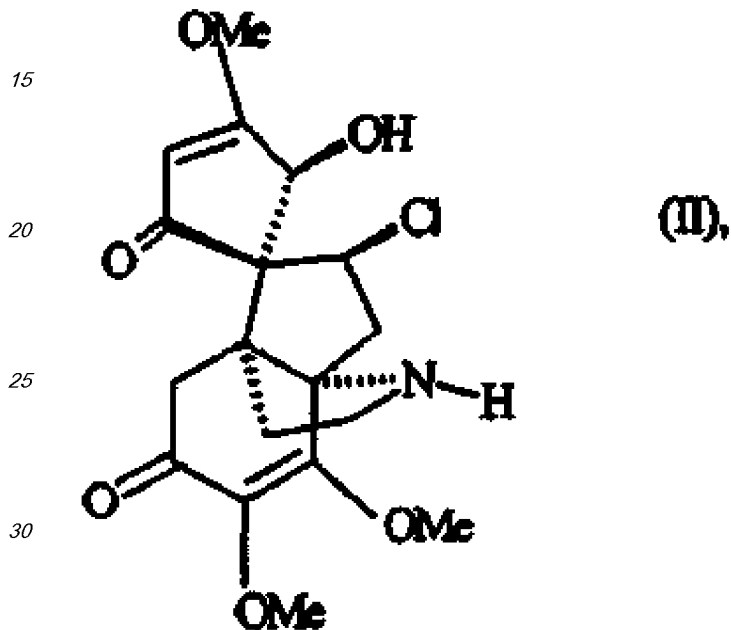
-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

5 спіро[4S,5S]-4-гідрокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-ол],

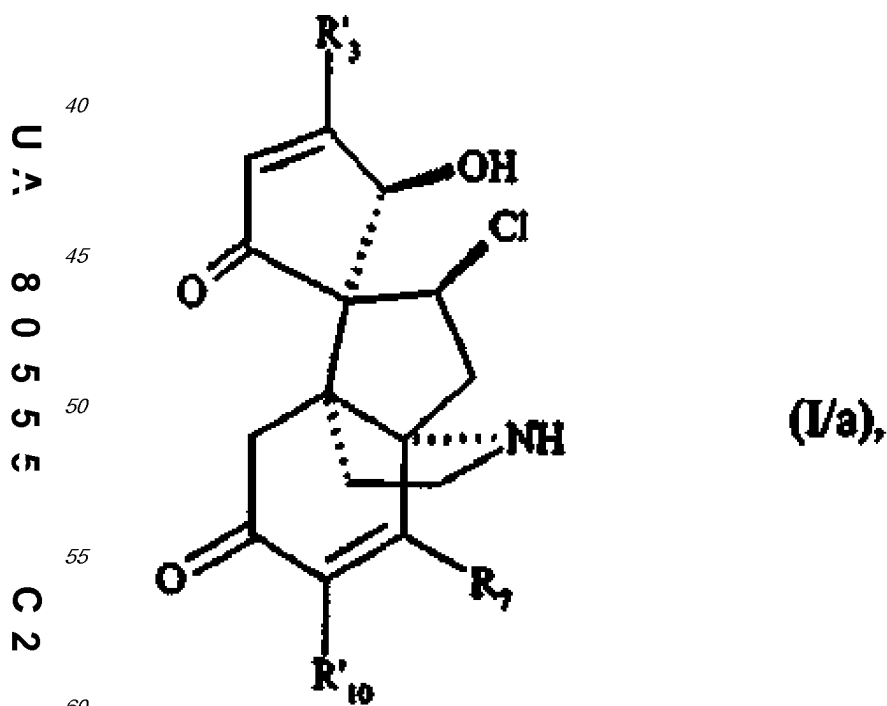
спіро[4R,5S]-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2,4-дихлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-7-метокси-8-тіабіцікло[2.2П]-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н,6Н-інден-5,6-діон].

10 Енантіомери і діастереоізомери та адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою переважних сполук винаходу складають невід'ємну частину даного винаходу.

Винахід стосується також процесу приготування сполук формули (I), процесу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал в ньому використовують сполуку формули (II) (акутумідин):



35 яку послідовно піддають дії деметилувальної речовини і потім алкілувальної речовини з одержанням сполуки формули (I/a), окремого випадку сполук формули (I):



де R_3 і R_{10} кожен являють собою алкокси групу, і R_7 є таким, як визначено для формули (I), яка може бути піддана дії сполуки формули $R_{15}CHO$ (де R_{15} являє собою алкільну групу) у відновлювальному середовищі з одержанням сполуки формули (Ib), окремого випадку сполук формули (I):

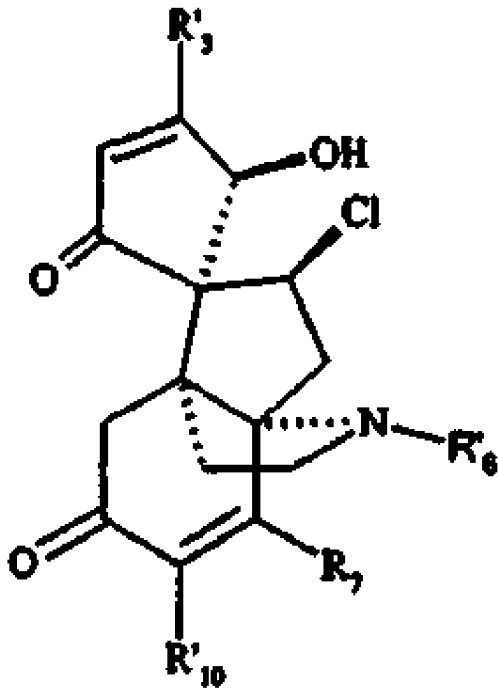
65

5

10

15

20



(Ib),

25

де R_3 , R_7 і R_{10} є такими, як визначено вище, і R_6 являє собою алкільну групу, сполуки формули (II), (Ia) або (Ib) піддають дії сполуки формули $(R_{16}CO)_2O$ (де R_{16} являє собою алкільну або арильну групу) з одержанням у результаті сполуки формули (I/c), окремого випадку сполук формули (I):

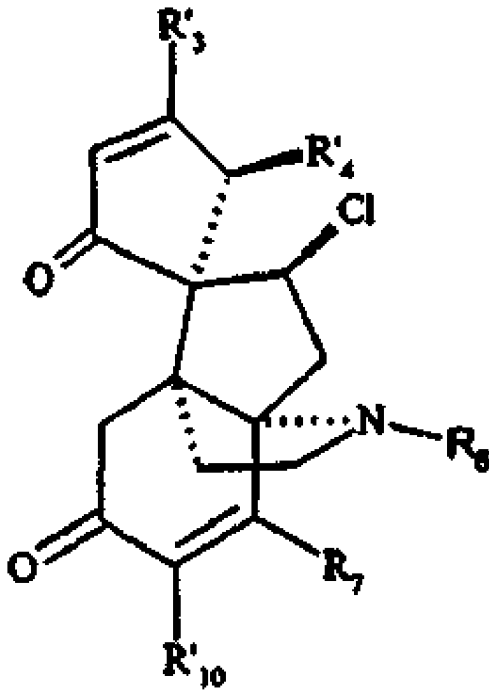
30

35

40

45

50



(Ic),

55

де R_3 , R_7 і R_{10} є такими, як визначено вище, R_6 є таким, як визначено для формули (I), і R_4 являє собою гідрокси, алкілкарбонілокси або арилкарбонілокси групу,

або сполуки формули (II), (I/a), (I/b) або (I/c) можуть бути піддані дії сполуки формули E- R_{15} (де R_{15} являє собою алкільну групу, і E являє собою групу, що відщеплюється, таку як атом галогену або тозилъну групу) з одержанням у результаті сполуки формули (I/d), окремого випадку сполук формули (I):

60

65

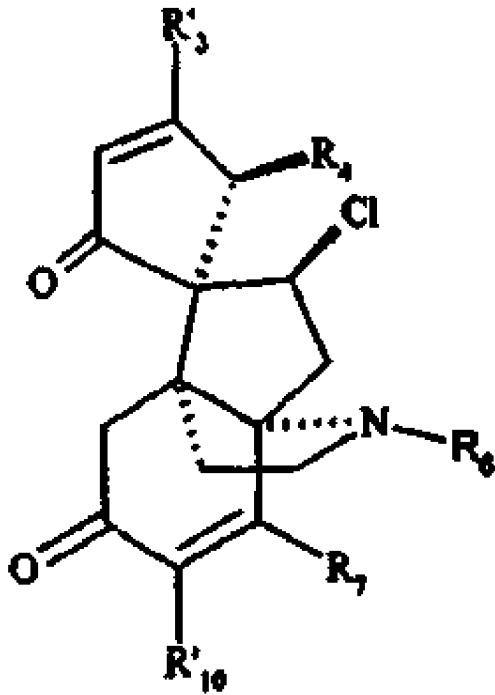
5

10

15

20

25



(I/d),

де R₃, R₆, R₇ і R'₁₀ є такими, як визначено вище, і R₄ є таким, як визначено для формули (I), яка може бути піддана дії сполуки формули R₁₇ONH₂, де R₁₇ являє собою атом водню або алкілну групу, з одержанням у результаті сполуки формули (I/e), окремого випадку сполук формули (I):

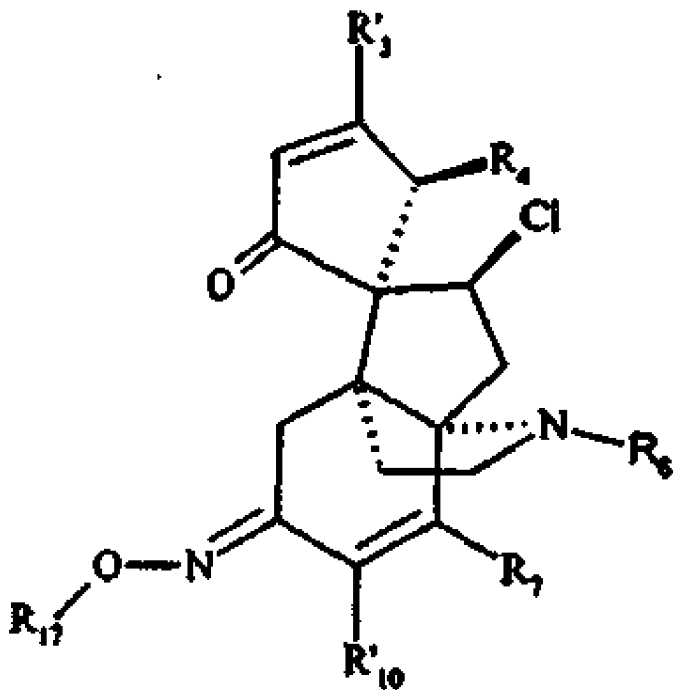
30

35

40

45

50



(I/e),

де R₃, R₆, R₇ і R'₁₀ і R₁₇ є такими, як визначено вище, або сполука формули (I/d) може бути піддана дії SOCl₂/диметилформаміду з одержанням сполук формули (I/f), окремих випадків сполук формули (I):

60

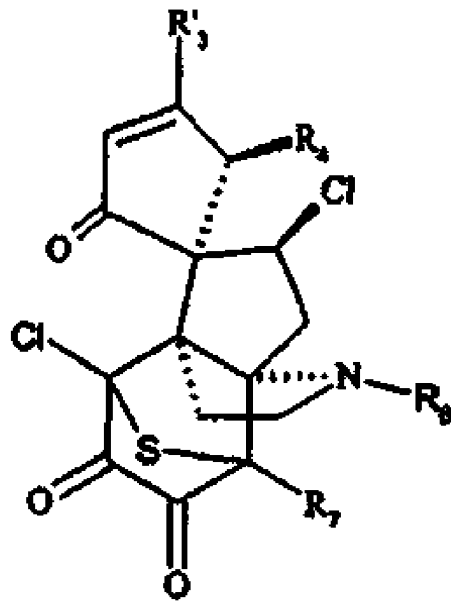
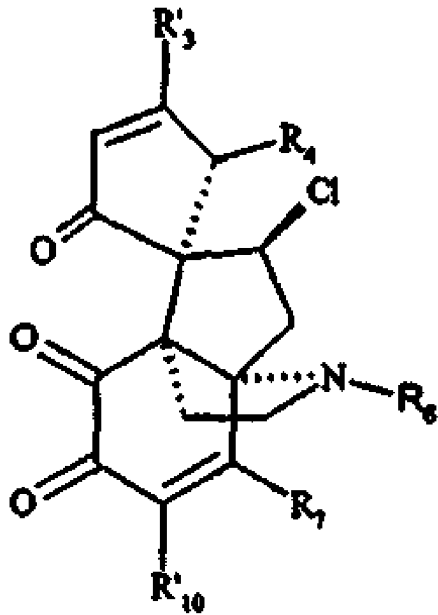
65

5

10

15

20



(I/f),

25

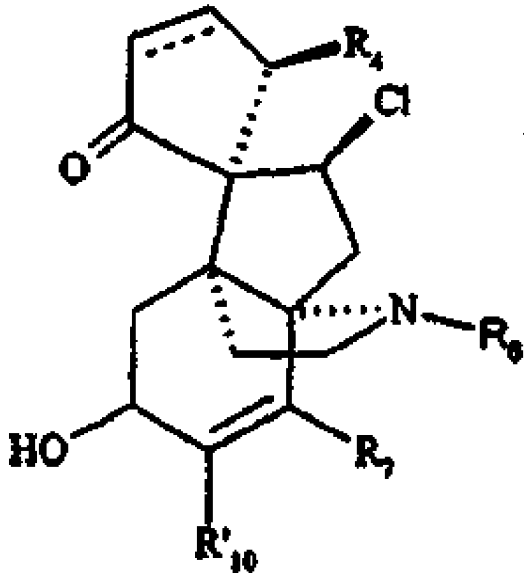
де R_3 , R_4 , R_6 , R_7 і R'_{10} є такими, як визначено вище,
 або сполука формули (I/d) може бути піддана дії відновника, такого як $LiAlH_4$, з одержанням сполук формули (I/g), окремих випадків сполук формули (I):

30

35

40

45



(I/g),

50

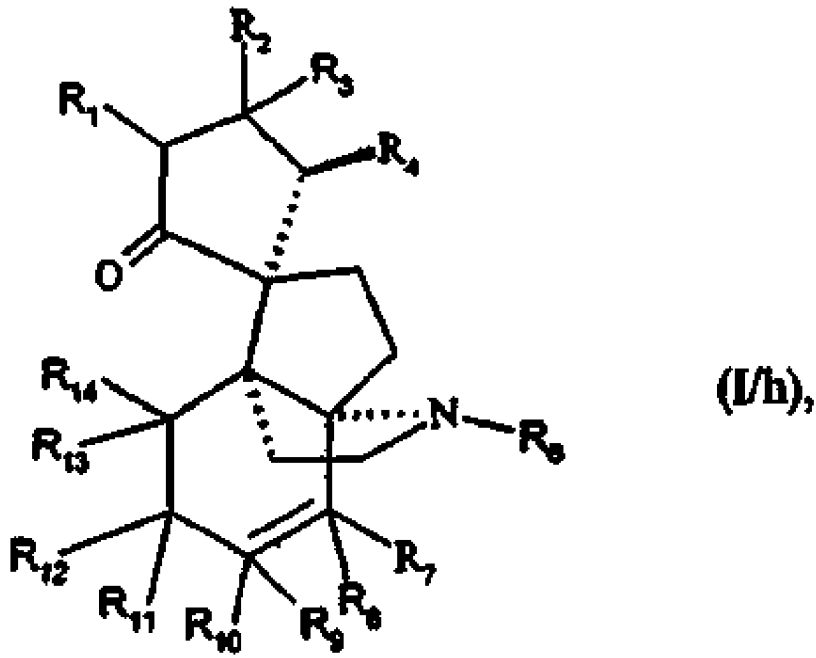
де R_4 , R_6 , R_7 і R'_{10} є такими, як визначено вище, і символ-----вказує, що цей зв'язок може бути одинарним або подвійним,
 або сполука формули (I/d), (I/e), (I/f) або (I/g) може бути піддана дії $n-Bu_3SnH$ у присутності азобіс-ізобутиронітрилу з одержанням сполук формули (I/h), окремих випадків сполук формули (I):

55

60

65

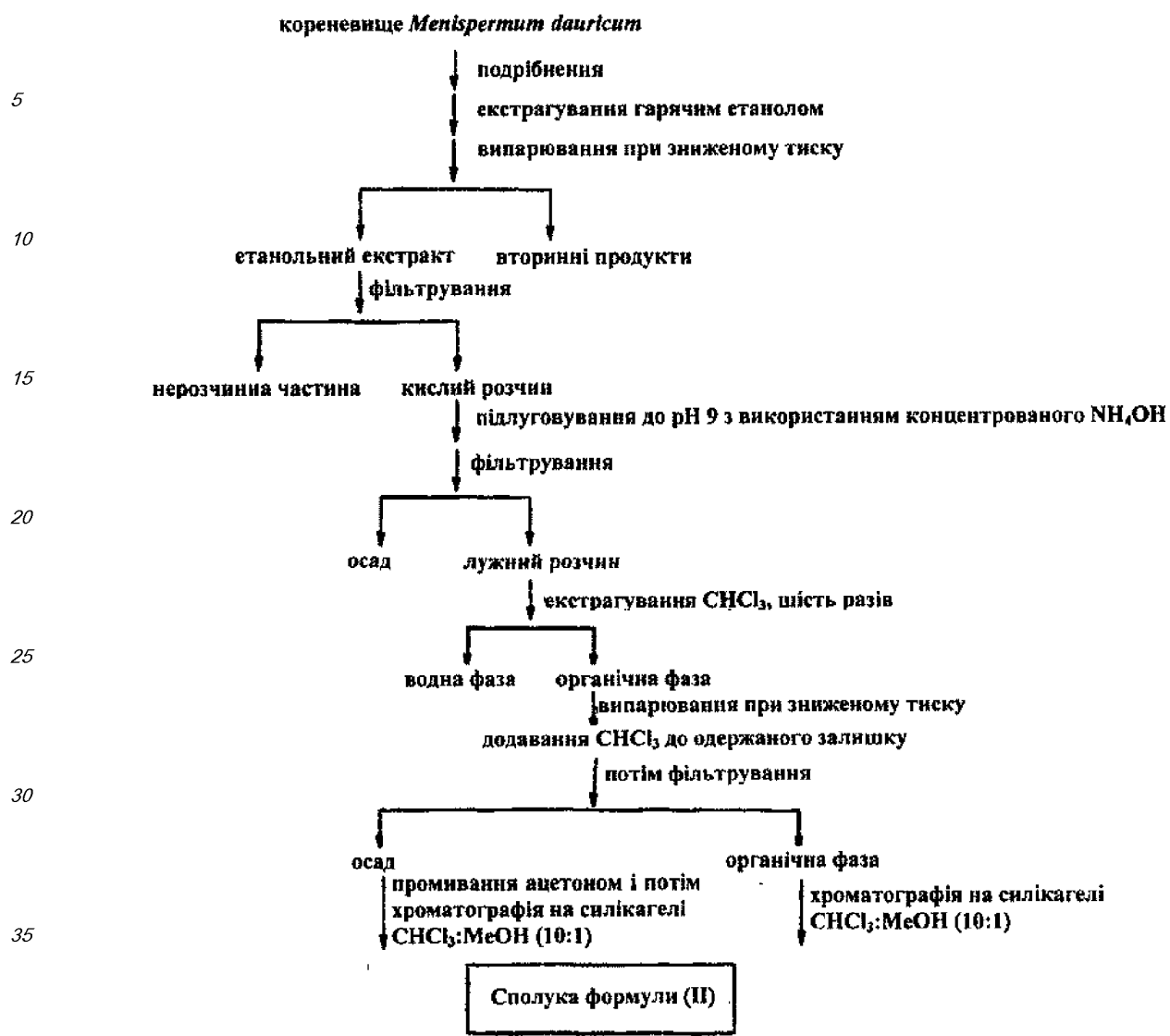
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



де R_4 , R_6 і R_7 є такими, як визначено вище, і R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} і R_{14} є такими, як визначено для формули (I),
сполуки формул (I/a)—(I/h), що складають сукупність сполук даного винаходу, які можуть бути очищені відповідно до традиційного методу розділення, перетворюють, якщо це бажано, на їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і розділяють, де це доречно, на їхні ізомери відповідно до традиційного методу розділення.
Сполука формули (II) може бути одержана фахівцем у даній галузі за допомогою екстрагування, починаючи з кореневища *Menispermum dauricum*, відповідно до методики фігури 1:

U A 8 0 5 5 5 C 2

U A 8 0 5 5 5 C 2



Фігура 1: Екстрагування сполуки формули II

Крім того факту, що сполуки за даним винаходом є новими, вони мають властивості сприяння когнітивним процесам, що робить їх корисними у лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт принаймні одну сполуку формули (I) разом з одним або більшою кількістю придатних, інертних, нетоксичних наповнювачів.

Крім того, заявник виявив, що акутумін і/або сполуки акутуміну сприяють мнемо-когнітивним властивостям.

Таким чином, винахід стосується також використання акутуміну і/або сполук акутуміну для одержання фармацевтичних композицій з метою застосування при лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

Більш особливо, винахід стосується використання, для одержання фармацевтичних композицій з метою застосування при лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, акутуміну і/або сполук акутуміну, таких як, наприклад:

- спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] (акутумін),

- спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

- спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-ацетилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

UA 805555 C2

UA 805555 C2

- спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 5 спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 10 спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-бензоїлпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 15 спіро[(4S,5S)-4-ацетил-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] (акутумідин),
- 20 спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 25 спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он].
- 30 Корисний аспект даного винаходу стосується використання акутуміну для одержання фармацевтичних композицій з метою застосування при лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями.
- Ще один особливо цікавий аспект даного винаходу стосується використання, для одержання фармацевтичних композицій з метою застосування при лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, таких сполук, як
- 35 спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-ацетат-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 40 спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-ацетилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 45 спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-бензоїлпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- 50 спіро[(4S,5S)-4-ацетил-циклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он](акутумідин),
- 55 спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],
- спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] і
- спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідін)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он].
- 60 Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять акутумін або його сполуку, у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтичне прийнятних наповнювачів, для застосування при лікуванні когнітивних недостатностей, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.
- 65 Серед фармацевтичних композицій за даним винаходом більш особливо можуть бути згадані ті, що є

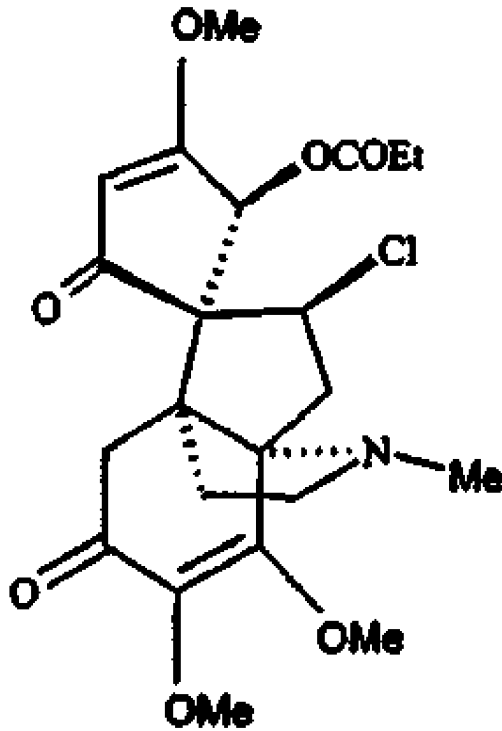
придатними для перорального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального застосування, таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, нашірні гелі, ін'єкційні препарати, суспензії для приймання всередину, і т.п.

Придатне дозування може змінюватися в залежності від характеру і тяжкості порушення, шляху введення, а також віку та маси пацієнта. Дозування варіює від 0,01 мг до 1 г на добу за одне або декілька приймань.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, жодним чином не обмежуючи його.

Приклад 1:

Спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]



Етап А:

Спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Один грам сполуки формули (II) розчиняють у НСООН (10мл) і перемішують з 10мл формальдегіду при 40-50°C протягом 4 годин. Далі реакційну суміш підлюговують, використовуючи NH₄ОН, до одержання рН 8-9. Утворений білий осад відфільтровують і потім сушать з K₂CO₃ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Етап В: Спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Один грам сполуки, одержаної на етапі А, розчиняють у СНCl₃ і диметилформаміді. Далі по краплях додають 2мл пропіонового ангідриду і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім додають насичений розчин NaHCO₃ до одержання рН 8-9 і реакційну суміш екстрагують СНCl₃. Після випарювання розчинників одержаний залишок хроматографують на силікагелі (СНCl₃:Me₂CO/20:11) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Температура плавлення: 156-158°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N
Розрахований %:	58,21	6,22	3,09
Знайдений %:	58,00	6,27	3,03

Приклад 2:

Спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-етилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

П'ятдесят міліграмів сполуки формули (II) розчиняють у НСООН (0,5мл) і перемішують з 0,5мл ацетальдегіду при 40-50°C протягом 6 годин. Далі реакційну суміш підлюговують, використовуючи NH₄ОН, до одержання рН 8-9, і суміш екстрагують СНCl₃. Залишок, одержаний після випарювання розчинника, хроматографують на силікагелі (СНCl₃:Me₂CO/2:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Температура плавлення: 156-158°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N
Розрахований %:	58,32	6,31	3,40

Приклад 3:

5 Спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-пропаноїлпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Один грам сполуки формули (II) розчиняють у N,N-диметиламінопіридині і 2мл CHCl_3 - Далі по краплях додають 2мл оцтового ангідриду і реакційну суміш переміщують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім додають насичений розчин NaHCO_3 до одержання рН 8-9 і реакційну суміш екстрагують CHCl_3 . Після випарювання розчинників одержаний залишок хроматографують на силікагелі (СНС1з:Ме2СО/20:11) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Температура плавлення: 166-168°C

Елементний мікроаналіз:

С Н N

Розрахований %: 58,12 6,09 2,82

Знайдений %: 57,55 6,03 2,72

Приклад 4:

20 Спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он оксим]

Один грам сполуки, одержаної на етапі А прикладу 1, перемішують у 15мл етанолу з 1 г гідроксиламіну при 70-80°C протягом 4 годин. Потім додають насичений розчин NaHCO_3 до одержання рН 8-9 і реакційну суміш екстрагують CHCl_3 . Після випарювання розчинників одержаний залишок хроматографують на силікагелі (СНС1з:Ме2СО/3:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у формі твердої речовини білого кольору.

Температура плавлення: 211-213°C

Елементний мікроаналіз:

С Н N

Розрахований %: 55,27 6,10 6,79

Знайдений %: 55,17 5,79 7,46

Приклад 5:

35 Спіро[(4S,5S)-3,4-диметокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Сполуку, одержану на етапі А прикладу 1 (200 мг), розчиняють у диметилсульфоксиді і перемішують з 100мг NaOH та 1мл CH_3I при температурі навколишнього середовища протягом 20 хвилин. Далі реакційну суміш розводять 5мл води і потім - CHCl_3 . Після екстрагування і випарювання розчинників одержаний залишок хроматографують на силікагелі (СНС1з:МеОН/20:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у формі голчастих кристалів білого кольору.

Температура плавлення: 165-167°C Елементний мікроаналіз:

С Н N

Розрахований %: 57,32 6,36 3,40

Знайдений %: 57,18 6,38 3,86

Приклад 6:

45 Спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-2,3,3a,7a-тетрагідро-4H,5H-інден-4,5-діон]

Сполуку, одержану на етапі А прикладу 1 (30мг), розчиняють у SOCl_2 і перемішують з диметилформамідом (каталізатор) при 85°C протягом 30 хвилин. Неочищену реакційну суміш хроматографують на силікагелі (СНС1з:Et₂O/10:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Температура плавлення: 152-154°C

Приклад 7:

55 Спіро[(5S)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Зазначену у заголовку сполуку виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі, починаючи з етанольного екстракту, одержаного з кореневища *Menispermum dauricum*.

Температура плавлення: 174-176°C

Приклад 8:

60 Спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он]

Сполуку, одержану на етапі А прикладу 1 (50мг), розчиняють у тетрагідрофурані (15мл) і перемішують з LiAlH_4 при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Неочищену реакційну суміш розводять водою, екстрагують CHCl_3 і потім хроматографують на силікагелі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

Приклад 9:

Спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2,4-дихлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-7-метокси-8-тіабіцикло[2.2.1]-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H,6H-інден-5,6-діон]

Методика є такою, як описано у прикладі 6 (дві сполуки (приклади 6 і 9) утворюються у ході однієї і тієї ж послідовності реакцій).

Температура плавлення: 214-216°C

Фармакологічне дослідження сполук за даним винаходом

Приклад А: Дослідження гострої токсичності

Гостру токсичність оцінювали після перорального введення групам, кожна з яких включала 8 мишей (26+2 грами). За тваринами спостерігали через регулярні проміжки часу протягом першої доби, і щоденно протягом двох тижнів після введення. Була оцінена LD₅₀ (доза, що спричиняє загибель 50% тварин) і продемонстрована низька токсичність сполук за даним винаходом.

Приклад В: Тест з водним лабіринтом Моріса у мишей

Антиамнестичну дію сполук за даним винаходом оцінювали, використовуючи тест з водним лабіринтом Моріса [Morris et al., Nature, 1986, 319, 774-776] у мишей і скополамін як амнестичну речовину. Були використані миші лінії Kummings [18-24г, Шанхайський центр експериментальних тварин] обох статей. Мишей поміщали у водний лабіринт (80x50x20см) і навчали знаходити платформу. Після одногоденного періоду ознайомлення кожна миша одержувала 3 щоденні тренувальні сеанси протягом семи днів. Мишей тренували по критерію знаходження платформи в межах 20 секунд і з менше ніж 2 помилками потрапляння у тупик. Як тільки миша відповідала критерію, тренування зменшували до одного щоденного сеансу, аж поки всі миші не відповідали критерію. Навчені миші були випадковим чином розподілені по підгрупах. Досліджувані сполуки розчиняли у дистильованій воді і вводили пероральним шляхом за 40 хвилин перед дослідженням поведінки. Скополамін (5мг/кг, внутрішньочеревинно) вводили за 30 хвилин перед тестом. Реєстрували кількість помилок і час до досягнення платформи. Дані виражали як середньоїстандартна помилка середнього. Статистичний аналіз проводили, використовуючи дисперсійний аналіз, супроводжуваний багатощкальними критеріями Дункана. Результати показують, що сполуки за даним винаходом були здатні протидіяти у дозозалежний спосіб (від 20 до 100мг/кг) порушенням пам'яті, індукованим скополаміном, у тесті з водним лабіринтом Моріса у мишей, вказуючи на те, що такі сполуки мають антиамнестичні властивості.

Як приклад, миші, яким введена сполука прикладу 1 у дозі 60мг/кг перорально, досягають платформи в межах 18 секунд, тоді як контрольні тварини досягають її в межах 43 секунд.

Приклад С: Соціальне розпізнавання у щурів лінії Wistar

Спочатку описаний у 1982 р. THOR і HOLLO WAY [J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006], тест на соціальне розпізнавання пізніше пропонувався різними авторами (DANTZER et Al., Psychopharmacology, 1987, 1, 363-368; PERIO et Al., Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268] для вивчення мнемокогнітивної дії нових сполук. Тест базується на природному вираженні нюхової пам'яті щурів та їхній природній схильності забувати, і дозволяє оцінити запам'ятовування шляхом розпізнавання молодих тварин того ж виду дорослими щурами. Молодих щурів (21 день), відібраних випадковим чином, помішували на 5 хвилин у клітки, в яких утримують дорослих щурів. За допомогою відеопристрою експериментатор спостерігає за поведінкою соціального розпізнавання дорослих щурів і оцінює її загальну тривалість. Потім молодих щурів забирають із кліток з дорослими тваринами і помішують у їхні власні клітки до другого введення. Дорослим щурам дають досліджувану сполуку, і через 2 години до них знову помішують молодих щурів (на 5 хвилин). Потім знову спостерігають за поведінкою соціального розпізнавання і визначають її тривалість. Критерієм оцінювання є різниця ($T_2 - T_1$), виражена у секундах, між часом "розпізнавання" двох випадкових зустрічей.

Одержані результати показують різницю ($T_2 - T_1$) у діапазоні від -20 секунд до -45 секунд для доз у діапазоні від 3 до 30мг/кг, яка свідчить, що сполуки за даним винаходом дуже сильно підвищують запам'ятовування.

Як приклад, сполука прикладу 4 показує різницю ($T_2 - T_1$) у діапазоні -45 секунд при введенні дози 20мг/кг.

Приклад D: Розпізнавання об'єктів у щурів лінії Wistar

Тест на розпізнавання об'єктів у щурів лінії Wistar був спочатку розроблений ENNACEUR і DELACOUR [Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59]. Цей тест базується на спонтанній дослідницькій активності тварин і має характеристики епізодичної пам'яті у людини. Цей тест пам'яті є чутливим до старіння [SCALI et Al., Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180] і до холінергічних дисфункцій [BARTOLINI et Al., Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283], і базується на різниці у дослідженні двох об'єктів досить подібної форми - одного знайомого, а іншого нового. Перед тестом тварини звикають до оточення (вольєр без об'єкта). Під час першого сеансу щурів помішують (на 3 хвилини) у вольєр, в якому знаходяться два ідентичні об'єкти. Тривалість дослідження визначають для кожного об'єкта. Під час другого сеансу (3 хвилини), через 24 години, один із двох об'єктів замінюють на новий об'єкт. Тривалість дослідження визначають для кожного об'єкта. Критерієм оцінювання є різниця, дельта, виражена у секундах, між часом дослідження для нового об'єкта і для знайомого об'єкта під час другого сеансу. Контрольні тварини, які попередньо одержували носій внутрішньочеревинно за 30 хвилин до кожного сеансу, досліджували знайомий об'єкт і новий об'єкт у однаковий спосіб, що вказує на те, що об'єкт, введений раніше, було забуто. Тварини, які одержували сполуку, що сприяє мнемокогнітивним властивостям, переважно досліджували новий об'єкт, що вказує на те, що об'єкт, введений раніше, було запам'ятовано.

Одержані результати показують різницю, дельта, у діапазоні від 5 до 10 секунд для доз у діапазоні від 3 до 30мг/кг, яка свідчить, що сполуки за даним винаходом значно підвищують запам'ятовування.

Як приклад, сполука прикладу 4 показує різницю 8 секунд при введенні дози 10мг/кг.

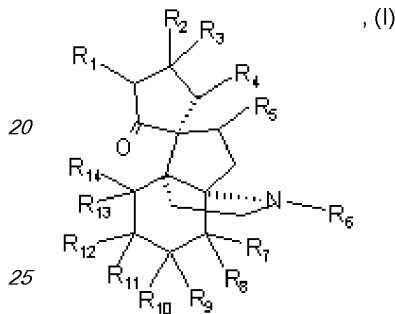
Приклад E: Фармацевтична композиція

Рецептура для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнта:
спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-
диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он оксим] (Приклад 4) 10г

5	гідроксипропілцелюлоза	2г
	пшеничний крохмаль	10г
	лактоза	100г
	стеарат магнію	3г
10	тальк	3г

Формула винаходу

15 1. Сполуки акутуміну формули (I):



де

R₁ і R₂ кожен являють собою атом водню або разом утворюють додатковий зв'язок,

R₃ являє собою атом водню або алкоксигрупу,

R₄ являє собою атом водню або гідрокси, алкокси, алкілкарбонілокси або арилкарбонілоксигрупу,

R₅ являє собою атом водню або галогену,

R₆ являє собою атом водню або алкільну, алкілкарбонільну або ароїльну групу,

R₇ являє собою алкоксигрупу,

R₈ і R₉ разом утворюють додатковий зв'язок,

або R₈ і R₁₃ разом утворюють сульфідний місток і, у цьому випадку, R₉ і R₁₀ разом утворюють оксогрупу і R₁₄ являє собою атом хлору,

R₁₀ являє собою алкоксигрупу,

R₁₁ являє собою гідрокси або алкоксигрупу,

R₁₂ являє собою атом водню,

або R₁₁ і R₁₂ разом утворюють оксо, оксим або О-алкілоксимну групу,

і R₁₃ та R₁₄ кожен являють собою атом водню або разом утворюють оксогрупу,

із застереженням, що сполука формули (I) не може являти собою:

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он] (акутумін),

спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-ацетилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідроксциклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-бензоїлпіролідин)-6

,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-ацетилциклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1Н-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он] (акутумідин),

спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1Н-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-3аS,7аS-((2,3)-1Н-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1Н-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он], розуміючи, що

- "алкіл" означає алкілну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, яка може бути лінійною або розгалуженою,

- "алкокси" означає алкілоксигрупу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, яка може бути лінійною або розгалуженою,

- "арилокси" означає арилоксигрупу, де арильна частина являє собою фенільну або нафтильну групу,

- "ароїл" означає арилкарбонільну групу, де арильна частина являє собою фенільну або нафтильну групу,

їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_1 і R_2 , з одного боку, та R_8 і R_9 , з іншого боку, разом утворюють додатковий зв'язок, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполуки формули (I) за п. 1, де групи R_3 , R_7 і R_{10} кожна являють собою метоксигрупу, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_4 являє собою гідрокси, ацетилокси або бензоїлоксигрупу, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_5 являє собою атом хлору, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

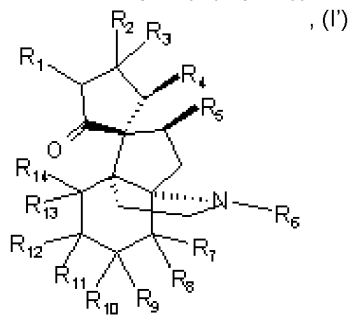
6. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_6 являє собою метильну або етильну групу, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_6 являє собою атом водню, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_{11} і R_{12} разом утворюють оксогрупу, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполуки формули (I) за п. 1, де R_{13} і R_{14} кожен являють собою атом водню, їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполуки формули (I) за п. 1, які мають конфігурацію, показану формулою (I'):



їхні енантіомери і діастереоізомери, та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

11. Сполуки формули (I) за п. 1, якими є:

спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-етилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-(етоксикарбоніл)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-пропаноїлпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он оксим],

спіро[(4S,5S)-3,4-диметокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1

,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-2,3,3а,7а-тетрагідро-4Н,5Н-інден-4,5-діон],

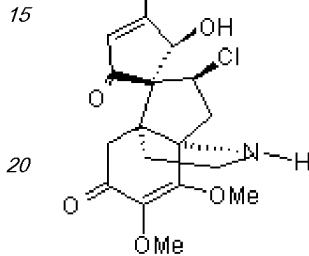
5 спіро[(5S)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-он],

спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н-інден-5-ол],

10 спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2,4-дихлор-3аS,7аS-((2,3)-1-метилпіролідин)-7-метокси-8-тіабіцикло[2.2.1]-1,2,3,3а,4,7а-гексагідро-5Н,6Н-інден-5,6-діон], їхні енантіомери та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

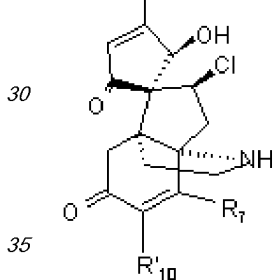
12. Спосіб одержання сполук акутуміну формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал в ньому використовують сполуку формули (II):

15 , (II)



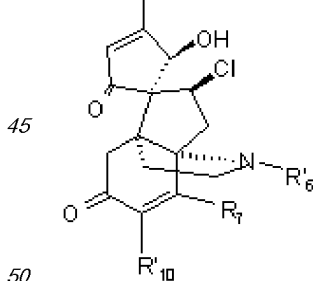
25 яку послідовно піддають дії деметилувальної речовини і потім алкілувальної речовини з одержанням сполуки формули (I/a), окремого випадку сполук формули (I):

30 , (I/a)



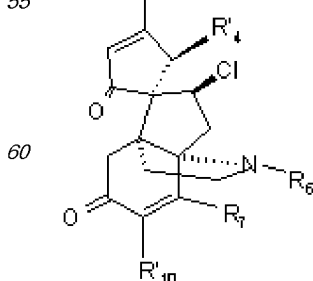
де R₃ і R₁₀ кожен являють собою алкоксигрупу, і R₇ є таким, як визначено для формули (I), яку піддають дії сполуки формули R₁₅CHO (де R₁₅ являє собою алкільну групу) у відновлювальній середовищі з одержанням сполуки формули (I/b), окремого випадку сполук формули (I):

40 , (I/b)

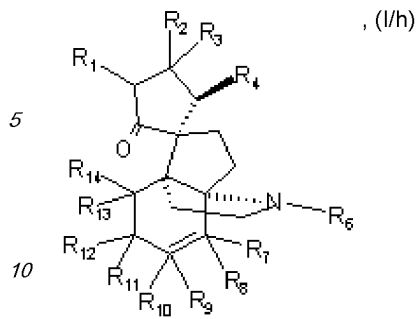


де R₃, R₇ і R₁₀ є такими, як визначено вище, і R₆ являє собою алкільну групу, сполуки формул (II), (I/a) або (I/b) піддають дії сполуки формули (R₁₆CO)₂O (де R₁₆ являє собою алкільну або арильну групу) з одержанням у результаті сполуки формули (I/c), окремого випадку сполук формули (I):

55 , (I/c)



де R₃, R₇ і R₁₀ є такими, як визначено вище, R₆ є таким, як визначено для формули (I), і R₄ являє собою



де R_4 , R_6 і R_7 є такими, як визначено вище, і R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} і R_{14} є такими, як визначено для формули (I),

сполуки формул (I/a)-(I/h), що складають сукупність сполук даного винаходу, очищують методом розділення, перетворюють, якщо це бажано, на їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і розділяють, де це доречно, на їхні ізомери методом розділення.

13. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-11 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів.

14. Фармацевтична композиція за п. 13 для використання у виробництві ліків для лікування вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

15. Використання акутуміну і/або сполук акутуміну для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

16. Використання, за п. 15, акутуміну для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

17. Використання, за п. 15, сполук акутуміну для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

18. Використання, за п. 15, спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону] (акутуміну), спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-ацетил-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-ацетилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-гідроксициклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4(бензоїлокси)-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-бензоїлпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-ацетилциклопентан-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1-метилпіролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(4S,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону] (акутумідину), спіро[(4R,5S)-4-гідрокси-3-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3(2S)-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону], спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону] або спіро[(5S)-2-метокси-2-циклопентен-1-он-5:3-2-хлор-3aS,7aS-((2,3)-1H-піролідин)-6,7-диметокси-1,2,3,3a,4,7a-гексагідро-5H-інден-5-ону]

для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

19. Фармацевтична композиція, що містить акутумін або сполуку акутуміну у поєднанні з одним або більшою

кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів, для використання у лікуванні вад пам'яті, пов'язаних зі старінням мозку і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, хвороба Корсакова та деменція лобової частки і підкіркова деменція.

5 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 5 5 5 C 2

U A 8 0 5 5 5 C 2