(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
02 июля 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2009/082268 A3

(51) Международная патентная классификация:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2008/000780

(22) Дата международной подачи:
19 декабря 2008 (19.12.2008)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:

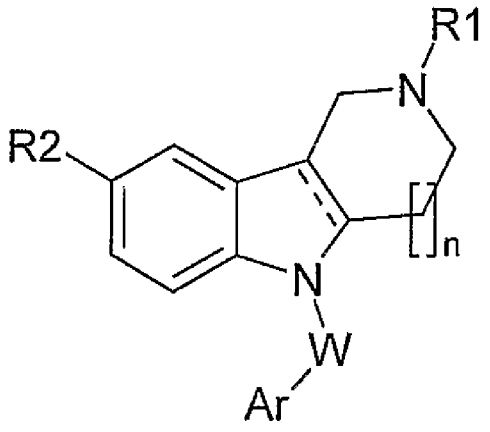
2007147347	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147349	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147351	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147352	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147355	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147356	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147358	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147361	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147363	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147365	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147367	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147368	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147370	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147371	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147372	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147374	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147375	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2007147376	21 декабря 2007 (21.12.2007)	RU
2008137937	24 сентября 2008 (24.09.2008)	RU

(71) Заявитель *(для всех указанных государств, кроме US)*: **АЛЛА ХЕМ, ЛЛС (ALLA CHEM, LLC)**

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: LIGANDS OF α-ADRENOCEPTORS AND OF DOPAMINE, HISTAMINE, IMIDAZOLINE AND SEROTONIN RECEPTORS AND THE USE THEREOF

(54) Название изобретения: ЛИГАНДЫ α-АДРЕНОЦЕПТОРОВ, ДОПАМИНОВЫХ, ГИСТАМИНОВЫХ, ИМИДАЗОЛИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ



1

(57) Abstract: The invention relates to novel ligands, the broad spectrum of which simultaneously comprises alpha-adrenoceptors, dopamine receptors, histamine receptors, imidazoline receptors and seratinin receptors, including 5-HT_7 seratinin receptors, as compounds of general formula 1 in the form of free bases, geometrical isomers, racemic mixtures or individual optical isomers and also in the form of pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates, wherein: R1 is an aminogroup substituent, optionally substituted C_1-C_2 alkyl, acyl, heterocyclyl, alkoxycarbonyl and substituted sulphonyl; R2 is a cyclic group substituent, including a hydrogen atom, a halogen atom, optionally substituted C_1-C_4 alkyl, CF_3, CN, alkoxy, alkoxycarbonyl, carboxyl, heterocyclyl or substituted sulphonyl; Ar is optionally substituted aryl, possibly annelated with heterocyclyl, or optionally substituted heterocyclyl; W is an optionally substituted CH_2-CH=CH group, an optionally substituted C≡C group, an SO_2 group; n=1 or 2; m=1, 2 or 3; a continuous line together with a dotted line following it (---) represent a single or a double bonds. Medicinal substances, pharmaceutical compositions containing the novel ligands in the form of medicinal substances, novel medicinal agents which are used for treating diseases and states of the central nervous system of human beings and animals, are also disclosed.

(57) Реферат:

[продолжение на следующей странице]

WO 2009/082268 A3

[US/US]; 318H. Карсон Стриит, Свит 208, Карсон Сити, Невада 89701, Karson City (US).

(71) **Заявитель и**
(72) **Изобретатель**: **ИВАЩЕНКО Андрей Александрович (IVASHCHENKO, Andrey Alexandrovich)** [RU/RU]; ул. Абрамцевская, д. 4, корп. 2, кв. 27, Москва, 127576 Moscow (RU).

(72) **Изобретатели; и**
(75) **Изобретатели/Заявители** *(только для US)*: **ИВАЩЕНКО Александр Васильевич (IVASHCHENKO, Alexander Vasilievich)** [RU/US]; 2874 Калле Ранчо Виста, Энсинитас, Калифорния, 92024, Encinitas, (US). **ЛАВРОВСКИЙ, Ян Вадимович (LAVROVSKY, Yan Vadimovich)** [US/US]; 3922 Хайтс Вей, Сан Антонио, Техас, 778230, San Antonio (US). **МИТЬКИН Олег Дмитриевич (MITKIN, Oleg Dmitrievich)** [RU/RU]; Куркинское шоссе, д. 20, кв. 62, Химки, Московская обл., 141400, Khimki (RU). **САВЧУК Николай Филиппович (SAVCHUK, Nikolay Filippovich)** [RU/RU]; ул. Наметкина, д. 9, кв. 35, Москва, 117420, Moscow (RU). **ТКАЧЕНКО Сергей Евгеньевич (TKACHENKO, Sergey Yevgenievich)** [RU/RU]; ул. Центральная, д. 4, кв. 41, Черноголовка, Московская обл., 142432 Chernogolovka, (RU). **ОКУНЬ Илья Матусович (OKUN, Ilya Matusovich)** [US/US]; 5924 Сикрест Вью Род, Сан Диего, Калифорния, 92121 San-Diego, CA (US).

(81) **Указанные государства** *(если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Указанные государства** *(если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— *об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))*

Опубликована:

— *с отчётом о международном поиске (статья 21.3)*

— *до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))*

(88) **Дата публикации отчёта о международном поиске**: 20 августа 2009

Данное изобретение относится к новым лигандам, широкий спектр биологической активности которых включает одновременно *альфа*-адреноцепторы, допаминовые рецепторы, гистаминовые рецепторы, имидазолиновые рецепторы и серотониновые рецепторы, в том числе и серотониновые 5-HT_7 рецепторы, представляющим собой соединения общей формулы 1 в виде свободных оснований, геометрических изомеров, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также в виде фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов, где: Rl представляет собой заместитель аминогруппы, в том числе атом водорода, необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, ацил, гетероциклил, алкоксикарбонил, замещенный сульфонил; R2 представляет собой заместитель циклической системы, в том числе атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, CF_3, CN, алкокси, алкоксикарбонил, карбоксил, гетероциклил или замещенный сульфонил; Ar - представляет собой необязательно замещенный арил, возможно аннелированный с гетероциклилом, или необязательно замещенный гетероциклил; W представляет собой необязательно замещенную $(CH_2)_m$ группу, необязательно замещенную CH=CH группу, необязательно замещенную CH_2-CH=CH группу, необязательно замещенную G≡C группу, группу SO_2; n = 1 или 2; m = 1, 2 или 3; сплошная линия с сопровождающей ее пунктирной линией (---) представляет одинарную или двойную связь. Изобретение также относится к лекарственным субстанциям, фармацевтическим композициям, содержащим в качестве лекарственных субстанций новые лиганды, к новым лекарственным средствам, применяемым для лечения болезней и состояний центральной нервной системы людей и теплокровных животных.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2008/000780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 *(2006.01)* ***A61K 31/43*** *(2006.01)*
C07D 487/04 *(2006.01)* ***A61K 31/519*** *(2006.01)*
A61P 25/00 *(2006.01)*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 471/04, 487/04, A61K 31/43, 31/519, A61P 25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Chem.Abstr.; RUPAT, EAPO, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4754038 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 28.01.1988, column 1, lines 10-54, column 2, lines 13-68, column 3, lines 1-5, column 4, lines 40-68, column 5, lines 1-15, example 4, claims 1, 3, 7	1-9, 17, 21-30 10-16, 18-20, 31-43
X	US 3409628 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.11.1968, claims 1-20, examples	1-11, 17, 23-31
X	DE 1813229 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD) 20.08.1970, page 5 of the description, last paragraph, page 6, first paragraph, examples, claims 1-9	1-7, 17, 21-26, 28, 29- 31, 33, 37, 39-41, 43
X	US 3502688 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 24.03.1970, claims 1-20, page 5 of the description, last paragraph, examples	1-12, 17, 26-31, 37, 39, 40, 43
X	GB 752668 A (FARBENF ABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 11.07.1956, the claims, examples	1-7, 17, 21, 33, 39-40, 43

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 June 2009 (07.06.2009)	18 June 2009 (18.06.2009)
Name and mailing address of the ISA/ RU Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2008/000780

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3522262 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 28.07.1970, columns 1-4, the claims, examples 4, 9	1-7, 17, 21-26, 28-31, 37
X	US 3484449 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 16.12.1969, column 3, lines 15-72, column 4, lines 36-46	1-11, 23-31, 33, 39, 40, 43
X	RU 2283108 C2 **(BACHURIN SERGEY OLEGOVICH et al)** 10.09.2006, pages 5, 6 of the description, examples, the claims	1-12, 17, 18, 21, 23-31, 37
X	RU 2106864 C1 (ZEFIROV NIKOLAY SERAFIMOVICH et al.) 20.03.1998, page 4 of the description, examples, the claims	1-12, 17, 18, 21, 23-24, 31, 37
	YU. YA. Ivanov et al. Kaltsy-antagonisticheskaya aktivnost nekotorykh gidrirovannykh proizvodnykh pirido[4,3-v]indolov. Khimiko-farmatsevtichesky zhurnal. volume 35, N° 7 2001, page 7	1-12, 17, 21, 22, 24, 25
X	ACS on STN, Chem.Abstr, v.69, ref. 9497, VERKHOVSKII YU.G. et al. Toxicological and antiserotonin properties of γ-carboline derivatives. Farmakologiya i toksikologiya, 1968, 31(2), pages 209-13.	1-11, 17, 23
X	ACS on STN.Chem.Abstr., v.71, ref.l21995,SHADURSKII K.S. et al. Pharmacological properties and chemical structure of tetrahydro-γ-carbolines. Farmakologiya i toksikologiya, 1969, 32 (4),482-5.	1-11, 23-26
X	ACS on STN,Chem.Abstr.,v. l42,ref.74532, BOKSA JAN et al. Synthesis in vitro and in vivo 5-HT1 A/5-HT2A serotonin receptor activity of new hybrid 1,2,3,4-tetrahydro-carbolines moiety. Polich Journal of Pharmacology ,2003,55(6),1013-1019.	1-7, 15-17, 34, 35
X	US 4798896 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 17.01.1989, the claims, examples	1-7, 17, 20, 23-31
X	RU 2036193 C1 (ORION IKHTYUMYA OY) 27.05.1995	41

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № PCT/RU 2008/000780

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: ***C07D 471/04*** *(2006.01)*, ***C07D 487/04*** *(2006.01)*, ***A61K 31/43*** *(2006.01)*, ***A61K 31/519*** *(2006.01)*, ***A61P 25/00*** *(2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации МПК

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК:
C07D 471/04, 487/04, A61K 31/43, 31/519, A61P 25/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):
Chem.Abstr.; RUPAT, EAPO, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 4754038 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 28.01.1988, кол. 1, строки 10-54, кол. 2, строки 13-68, кол. 3, строки 1-5, кол. 4, строки 40-68, кол. 5, строки 1-15, пример 4, формула, пп.1, 3, 7	1-9, 17, 21-30
A		10-16, 18-20, 31-43
X	US 3409628 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.11.1968, формула, пп. 1-20, примеры	1-11, 17, 23-31
X	DE 1813229 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD) 20.08.1970, описание, стр.5, последний абзац, стр.6, первый абзац, примеры, формула, пп. 1-9	1-7, 17, 21-26, 28, 29- 31, 33, 37, 39-41, 43
X	US 3502688 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 24.03.1970, формулы, пп. 1-20, описание, стр. 5, последний абзац, примеры	1-12, 17, 26-31, 37, 39, 40, 43
X	GB 752668 A (FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 11.07.1956, формула, примеры	1-7, 17, 21, 33, 39-40, 43
X	US 3522262 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 28.07.1970, кол. 1-4, формула, примеры 4, 9	1-7, 17, 21-26, 28-31, 37

X последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:
A документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным
E более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее
L документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)
O документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.
P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета
T более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
Y документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 07 июня 2009 (07.06.2009)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 18 июня 2009 (18.06.2009)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности
РФ,123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:
С. Полякова

Телефон № (499) 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 2008)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № PCT/RU 2008/000780

С. (продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 3484449 A (HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 16.12.1969, кол. 3, строки 15-72, кол. 4, строки 36-46	1-11, 23-31, 33, 39, 40, 43
X	RU 2283108 C2 (БАЧУРИН СЕРГЕЙ ОЛЕГОВИЧ и др.) 10.09.2006, описание, стр. 5, 6, примеры, формула	1-12, 17, 18, 21, 23-31, 37
X	RU 2106864 C1 (ЗЕФИРОВ НИКОЛАЙ СЕРАФИМОВИЧ и др.) 20.03.1998, описание, стр. 4, примеры, формула	1-12, 17, 18, 21, 23-24, 31, 37
X	Ю.Я. Иванов и др. Кальций-антагонистическая активность некоторых гидрированных производных пиридо[4,3-b]индолов. Химико-фармацевтический журнал. Том 35, №7, 2001, стр. 7	1-12, 17, 21, 22, 24, 25
X	ACS on STN, Chem.Abstr., v.69, ref. 9497, VERKHOVSKII YU.G. et al. Toxicological and antiserotonin properties of γ-carboline derivatives. Farmakologiya i toksikologiya, 1968, 31(2), стр.209-13.	1-11, 17, 23
X	ACS on STN,Chem.Abstr., v.71, ref.121995,SHADURSKII K.S. et al. Pharmacological properties and chemical structure of tetrahydro-γ-carbolines. Farmakologiya i toksikologiya, 1969, 32(4),482-5.	1-11, 23-26
X	ACS on STN,Chem.Abstr.,v.142,ref.74532, BOKSA JAN et al. Synthesis in vitro and in vivo 5-HT1A/5-HT2A serotonin receptor activity of new hybrid 1,2,3,4-tetrahydro-carbolines moiety. Polich Journal of Pharmacology ,2003,55(6),1013-1019.	1-7, 15-17, 34, 35
X	US 4798896 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 17.01.1989, формула, примеры	1-7, 17, 20, 23-31
X	RU 2036193 C1 (ОРИОН ИХТЮМЯ ОЙ) 27.05.1995	41