

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015118217, 28.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.11.2012 IN 3689/DEL/2012;
15.01.2013 GB 1300647.3

(43) Дата публикации заявки: 11.01.2017 Бюл. № 02

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.06.2015(86) Заявка РСТ:
EP 2013/074986 (28.11.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/083113 (05.06.2014)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

ДжиИ Хелткер Лимитед (GB)

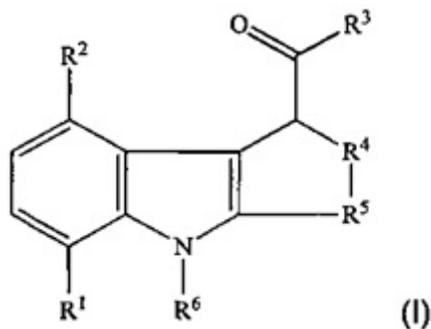
(72) Автор(ы):

НИЛЬСЕН Сондре (NO),
БАЛАДЖИ Сринат Баладжи Араликатти
Прахладачар (IN),
МОККАПАТИ Умамахешвар П. (IN),
КАДАВИЛППАРАМПУ МОХАМЕД
Афсал Мохаммед (IN)

(54) СПОСОБ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ИНДОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая соединение Формулы I:



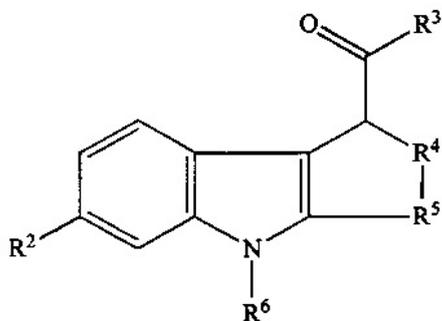
где:

 R^1 представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси или галоген; R^2 представляет собой гидроксил, галоген, циано, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкил или C_{1-3} фторалкокси; R^3 представляет собой $-N-R^7R^8$, где R^7 и R^8 представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{7-10} арилалкил или вместе с R^7 образует азотсодержащее C_{4-6} алифатическое кольцо; R^4 представляет собой O, S, SO, SO₂ или CH₂;

R^5 представляет собой CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH(CH_3)-CH_2$ или $CH_2-CH_2-CH_2$;

R^6 представляет собой $-A^1-R^9$, где A^1 представляет собой связь или C_{1-10} алкилен, и R^9 представляет собой водород, фтор или уходящую группу, или R^9 представляет собой группу $-O-R^{10}$, где R^{10} представляет собой водород, C_{1-3} алкил, C_{3-6} арил, C_{7-10} арилалкил или защитную группу гидроксила;

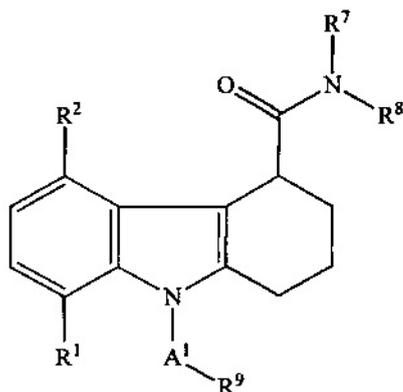
где указанная композиция содержит не более 1% соединения Формулы II:



(II)

где R^2-R^6 являются такими, как определено для Формулы I, и каждое из указанного соединения Формулы I и указанного соединения Формулы II присутствует в указанной композиции в виде рацемической смеси.

2. Композиция по п. 1, где указанное соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы Ia:

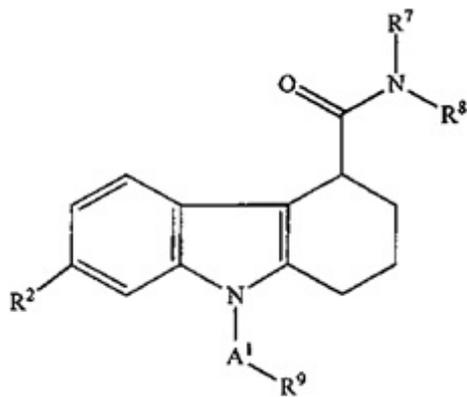


(Ia)

где:

R^1, R^2, R^7-R^9 и A^1 являются такими, как определено в п. 1;

и указанное соединение Формулы II представляет собой соединение Формулы IIa:



(IIa)

где каждый из R^2, R^7, R^8, R^9 и A^1 является таким, как определено для Формулы Ia.

3. Композиция по п. 2, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой фтор или метокси;

R^7 и R^8 представляют собой C_{1-6} алкил;

R^9 представляет собой водород, фтор или уходящую группу; и

A^1 представляет собой C_{1-10} алкилен.

4. Композиция по п. 2, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой метокси;

R^7 и R^8 представляют собой C_{1-3} алкил;

R^9 представляет собой $[^{18}F]$ фтор, или арил- или алкилсульфонат; и

A^1 представляет собой C_{1-3} алкилен.

5. Композиция по любому из пп. 2-4, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой метокси;

R^7 и R^8 представляют собой метил или этил;

R^9 представляет собой $[^{18}F]$ фтор, тозилат, трифлат, нозилат или мезилат; и

A^1 представляет собой C_{1-3} алкилен.

6. Композиция по любому из пп. 2-4, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой метокси;

оба R^7 и R^8 представляют этил;

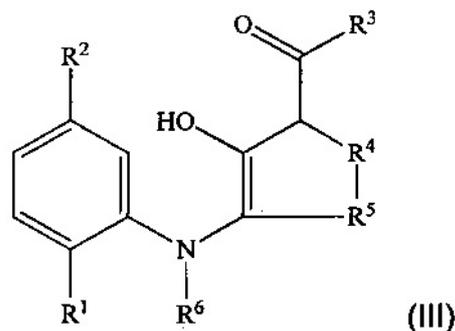
R^9 представляет собой $[^{18}F]$ фтор или мезилат; и

A^1 представляет собой этилен.

7. Способ получения композиции по любому из пп. 1-6, включающий кристаллизацию реакционной смеси, содержащей указанное соединение Формулы I, как определено в п. 1, и указанное соединение Формулы II, как определено в п. 1, где указанную кристаллизацию осуществляют в подходящем органическом растворителе в присутствии каталитического количества слабого органического основания с целью получения указанной композиции.

8. Способ по п. 7, где указанное слабое органическое основание выбрано из N,N-диизопропилэтиламина или диэтиламина.

9. Способ по п. 7 или 8, где указанную реакционную смесь получают с использованием способа, включающего циклизацию соединения Формулы III:



где:

R^1-R^6 являются таким, как определено в п. 1;

где указанную циклизацию осуществляют посредством взаимодействия указанного соединения Формулы III с галогенидом цинка.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-6 вместе с биосовместимым носителем, подходящим для введения млекопитающему.

11. Применение фармацевтической композиции по п. 10 в медицинском способе.

12. Применение по п. 11, где указанный медицинский способ представляет собой лечение патологического состояния.

13. Применение по п. 11, где указанный медицинский способ представляет собой диагностику патологического состояния.

14. Способ визуализации *in vivo*, включающий:

1) введение субъекту фармацевтической композиции по п. 10, где R^9 представляет собой [^{18}F]фтор;

2) обнаружение сигналов, эмитированных [^{18}F]фтор, содержащийся в указанной фармацевтической композиции;

3) создание графического изображения расположения и/или количества указанных сигналов.

15. Набор, содержащий композицию по п. 1, где R^6 представляет собой $-A^1-R^9$, где A^1 представляет собой связь или C_{1-10} алкилен, и R^9 представляет собой уходящую группу.

RU 2015118217 A

RU 2015118217 A