(19) UA (11) 76 266 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040705315, 18.12.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.07.2006

(30) Приоритет: 21.12.2001 DK PA 2001 01939

(46) Дата публикации: 15.08.2006A61K 31/135 20060101AFI20051008RMUA A61K 31/357 20060101ALI20051008RMUA C07C 211/42 20060101ALI20051008RMUA C07D 317/58 20060101ALI20051008RMUA C07D 319/18 20060101ALI20051008RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/DK02/00873, 20021218

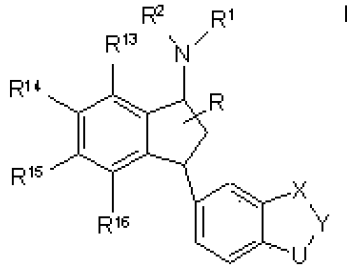
(72) Изобретатель:
Бегесе Клаус Петер, DK,
Пюшл Аск, DK,
Кехлер Ян, DK,
Брегнедал Петер, DK

(73) Патентовладелец:
Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОИНДАНА КАК ИНГИБИТОРЫ ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРЕПИНЕФРИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВАНИИ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к производным аминоиндана, которые имеют формулу I, где X, Y, U, R^{1-2}, R^{13-16} и R и R являются такими, как определенно в формуле изобретения, или к их кислотно-аддитивным солям. Соединения по изобретению проявляют комбинированное действие ингибирования обратного захвата серотонина и ингибирования захвата норепинефрина .



I

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 76266 C2

UA 76266 C2

(19) **UA** (11) **76 266** (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: 20040705315, 18.12.2002

(24) Effective date for property rights: 17.07.2006

(30) Priority: 21.12.2001 DK PA 2001 01939

(46) Publication date: 15.08.2006A61K 31/135 20060101AFI20051008RMUA A61K 31/357 20060101ALI20051008RMUA C07C 211/42 20060101ALI20051008RMUA C07D 317/58 20060101ALI20051008RMUA C07D 319/18 20060101ALI20051008RMUA

(86) PCT application:
PCT/DK02/00873, 20021218

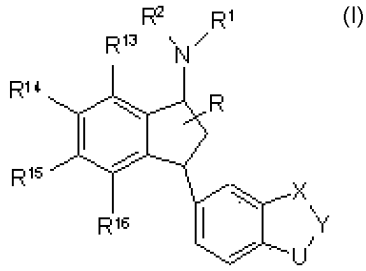
(72) Inventor:
Bogeso Klaus Peter, DK,
Puschl Ask, DK,
Kehler Jan, DK,
Bregnedal Peter, DK

(73) Proprietor:
H. LUNDBECK A/S, DK

(54) **aminoindane derivatives as serotonin and norepinephrine uptake inhibitors, a pharmaceutical composition based thereon anfd a method for the treatment of affective disorders**

(57) Abstract:

The present invention relates to aminoindane derivatives having the formula I wherein X, Y, U, R^{1-2}, R^{13-16} and R are as defined in the claims, or to an acid addition salt thereof. The compounds of the invention posses the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine uptake inhibition.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 7, 15.07.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 76266 C2

UA 76266 C2

(19) UA (11) 76 266 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040705315, 18.12.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.07.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 21.12.2001 DK PA 2001 01939

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.08.2006A61K 31/135 20060101AFI20051008RMUA A61K 31/357 20060101ALI20051008RMUA C07C 211/42 20060101ALI20051008RMUA C07D 317/58 20060101ALI20051008RMUA C07D 319/18 20060101ALI20051008RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/DK02/00873, 20021218

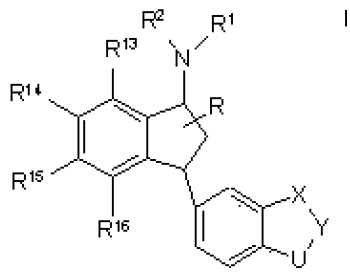
(72) Винахідник(и):
Бьогесьо Клаус Петер, DK,
Пюшл Аск , DK,
Кехлер Ян , DK,
Брегнедал Петер , DK

(73) Власник(и):
Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ПОХІДНІ АМІНОІНДАНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ ТА НОРЕПІНЕФРИНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до похідних аміноіндану, що мають формулу I, де X, Y, U, R^{1-2}, R^{13-16} і R є такими, як визначено у формулі винаходу, або до їх кислотно-адитивних солей. Сполуки за винаходом проявляють комбіновану дію інгібування зворотного захоплення серотоніну та інгібування захоплення норепінефрину.



I

UA 76266 C2

UA 76266 C2

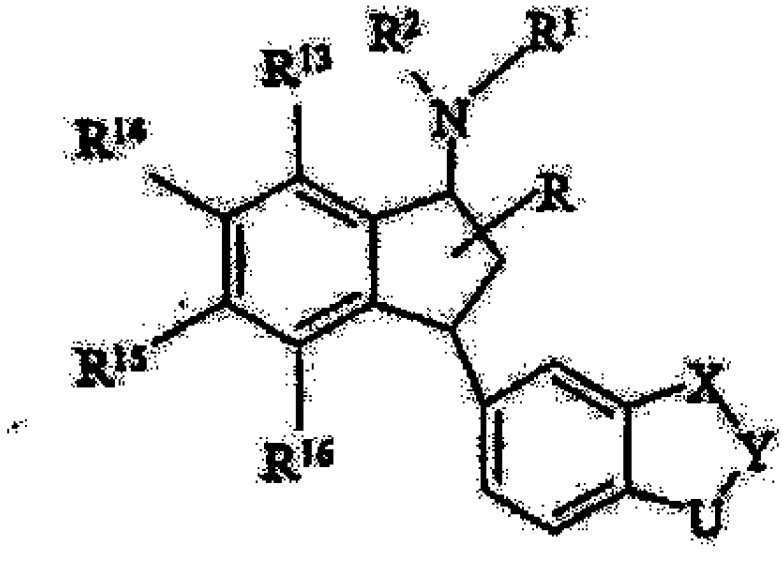
Опис винаходу

Винахід відноситься до нових похідних аміноіндану, які корисні при лікуванні афективних розладів, таких як депресія та тривожні розлади.

Комбіновану дію інгібування зворотного захоплення серотоніну та інгібування захоплення норепінефрину на депресію вивчали в клінічних дослідженнях сполук, таких як дулоксетин [Wong DT: Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate Expert Opinion on Investigational Drugs (1988) 7 10 1691-1699] і венлафаксин [Khan-A; Fabre-LF; Rudolph-R: Venlafaxine in depressed outpatients Psychopharmacology Bulletin (1991) 27, 141-144].

Даним винаходом пропонуються нові сполуки, які мають комбіновану дію як інгібування зворотного захоплення серотоніну, так і інгібування захоплення норепінефрину для лікування афективних розладів, таких як депресія, тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стрес, обсесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічні атаки, специфічні фобії, соціальну фобію і агорафобію.

Даний винахід відноситься до сполук, що мають загальну формулу I



I

де

X означає -O-, -S- або $-CR^4R^5-$;

Y означає $-CR^6R^7-$, $-CR^6R^7-CR^8R^9-$ або $-CR^6=CR^7-$; або X і Y разом утворюють групу $-CR^4=CR^5-$ або $-CR^4=CR^5-CR^6R^7-$; і

U означає -O-, -S- або $CR^{10}R^{11}$;

або

X означає -O-, -S- або $-CR^4R^5-$; і

Y і U разом утворюють групу $CR^6=CR^7-$, $-CR^6=CR^7-CR^{10}R^{11}-$ або $-CR^6R^7-CR^{10}=CR^{11}-$;

або X і Y і U разом утворюють $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$;

R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, C_{1-6}-алкілу, C_{2-6}-алкенілу, C_{2-6}-алкінілу, C_{3-8}-циклоалкілу, або R^1 і R^2 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

R^{13}, R^{14}, R^{15} і R^{16} кожний незалежно вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, C_{1-6}-алкілу, C_{2-6}-алкенілу, C_{2-6}-алкінілу і C_{3-8}-циклоалкілу;

R означає водень, галоген, C_{1-6}-алкіл або ціаногрупу;

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню і C_{1-4}-алкілу;

або до їх кислотно-адитивних солей.

Винаходом також пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Винаходом крім того пропонується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для приготування медикаменту для лікування афективних розладів, таких як депресія і тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стрес, обсесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічні атаки, специфічні фобії, соціальну фобію і агорафобію.

Винаходом також пропонується спосіб лікування афективного розладу, як визначено вище, у тварин, включаючи людину, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

UA 76266 C2

UA 76266 C2

Згідно з одним специфічним варіантом здійснення винаходу X і U вибрані з -O- і -S-і Y означає $-CR^6R^7-$ або $-CR^6R^7-CR^8R^9-$.

Згідно з іншим специфічним варіантом здійснення винаходу X і Y і U разом утворюють $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$.

Переважними сполуками згідно з винаходом є:

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-діетиламін,
Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-діетиламін,
Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етиламін,
Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етиламін,
Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін,
Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін,
(+)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
(-)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
(+)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
(-)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін,
транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етилметиламін,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етилметиламін,
цис-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]-диметиламін,
транс-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]-диметиламін,
цис-диметил-(3-нафталін-2-іл-індан-1-іл)-амін,
транс-диметил-(3-нафталін-2-іл-індан-1-іл)-амін,
цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-диметиламін,
транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-диметиламін,
цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-метиламін,
транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-метиламін,
цис-енантіомер-1-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламіні
цис-енантіомер-2-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін або їх кислотно-адитивні солі.

Як використано тут, галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "C_{1-6}-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що має від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Аналогічно терміни "C_{2-6}-алкеніл" і "C_{2-6}-алкініл", відповідно, означають такі групи, що мають від двох до шести атомів вуглецю і включають один подвійний зв'язок і потрійний зв'язок відповідно, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл і бутиніл.

Термін "C_{3-8}-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми С-атомів, такий як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, що необов'язково містить один додатковий гетероатом, таке як азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл і піперазиніл.

Прикладами органічних кислотно-адитивних солей за цим винаходом є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричної, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, р-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової та теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Типовими прикладами неорганічних кислотно-адитивних солей згідно з цим винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної та азотної кислот. Кислотно-адитивні солі винаходу переважно є фармацевтично прийнятними солями, утвореними з нетоксичними кислотами.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть існувати в несольватованих і сольватованих формах, одержаних при використанні фармацевтично прийнятних розчинників, таких як вода, етанол тощо. Сольватовані форми звичайно еквівалентні несольватованим формам відповідно до цілей цього винаходу.

Деякі сполуки даного винаходу мають хіральні центри, і такі сполуки існують у формі ізомерів (тобто енантіомерів або діастереомерів). Винахід охоплює усі такі ізомери і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші.

Рацемічні форми можна розподілити на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, шляхом розподілу їхніх діастереомерних солей за допомогою оптично активної кислоти та наступного вивільнення оптично активної амінної сполуки шляхом обробки основою. Рацемічні сполуки за цим винаходом можна також розподілити на оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l-солей (тартратів, манделатів або камфорсульфонатів). Іншим способом розподілу рацематів на оптичні антиподи є хроматографія на оптично активній матриці. Сполуки за цим винаходом можна розподілити шляхом утворення діастереомерних похідних або шляхом ферментативного розщеплення.

Можуть бути використані додаткові способи розподілу оптичних ізомерів, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Такими способами є обговорені [J. Jaques, A. Collet and S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and

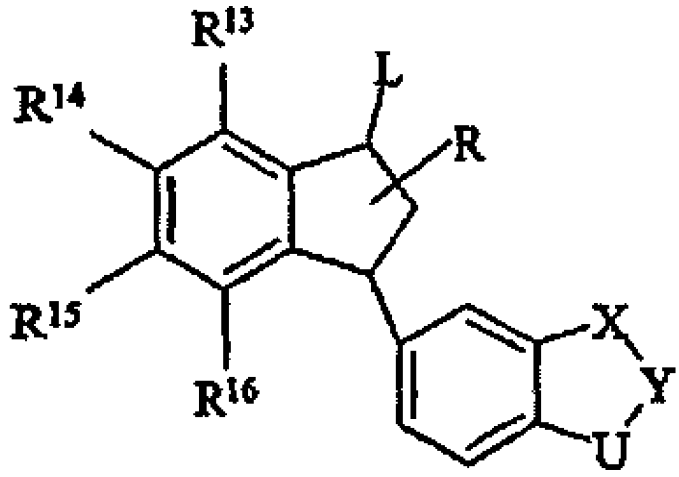
UA 76266 C2
UA 76266 C2

Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)].

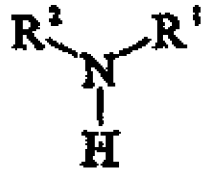
Оптично активні сполуки також можуть бути одержані з оптично активних початкових речовин.

Сполуки винаходу можуть бути одержані шляхом:

1) Алкілування аміну формули III алкілувальним реагентом формули II:



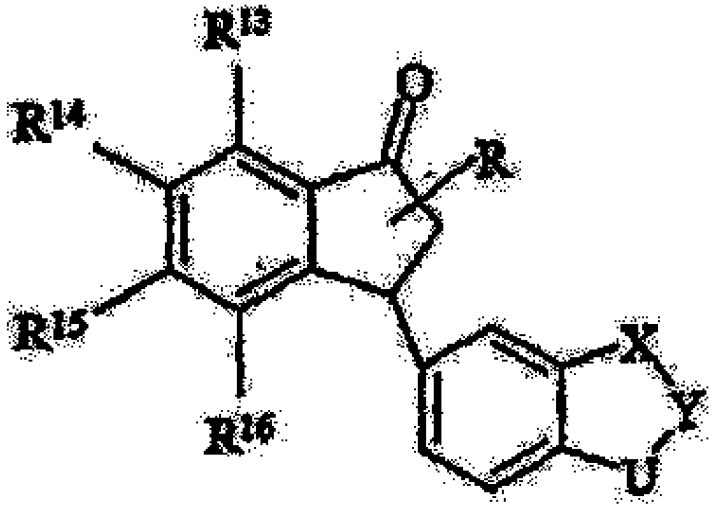
(II)



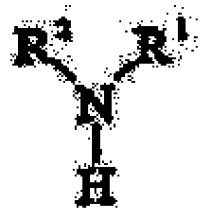
(III)

де R, R^1-R^2, R^{13-16}, X, Y і U є такими, як визначено вище, і L означає групу, що вилучається, таку як галоген, мезилат або тозилат;

2) Відновного алкілування інданкетону формули IV аміном формули III:



(IV)



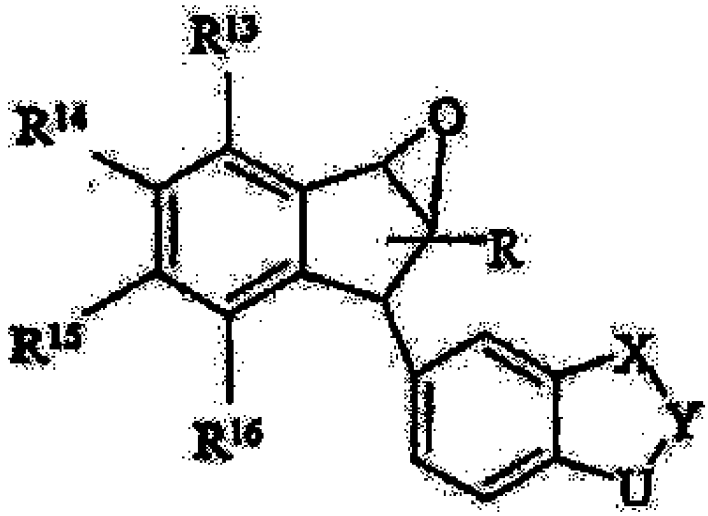
(III)

де R, R^1-R^2, R^{13-16}, X, Y і U є такими, як визначено вище;

3) Розкриття циклу в епоксиді формули V аміном формули III:

UA 76266 C2

UA 76266 C2



(V)



(III)

де R, R^1-R^2, R^{13-16}, X, Y і U є такими, як визначено вище.

Алкілування згідно зі способом 1) звичайно проводять в органічному розчиннику, такому як спирт або кетон з відповідною точкою кипіння, переважно у присутності органічної або неорганічної основи (карбонату калію, діізопропілетиламіну або триетиламіну) при температурі дефлегмації. Альтернативно алкілування може бути проведене при заданій температурі, яка відрізняється від точки кипіння, в одному з вищезгаданих розчинників або в диметилформаміді (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО) або N-метилтролідин-2-оні (NMP), переважно у присутності основи, такої як зазначено вище. Алкілувальні похідні формули II описані в літературі [наприклад, Bogeso, K.P. J. Med. Chem. 26, 1983, 935-947; Bogeso, K.P. та інші J. Med. Chem. 28, 1985, 1817-1828; Sommer, M.B. та інші J. Org. Chem. 55, 1990, 4822-4827 та в наведених в них посиланнях], а аміни формули III комерційно доступні.

Відновне алкілування згідно зі способом 2) ведуть за стандартними способами, описаними в літературі. Реакція може бути проведена в одну стадію в стандартних умовах відновного амінування із застосуванням, наприклад, ціаноборгідриду натрію або в дві стадії, наприклад, конденсацією амінів формули III з реагентом формули IV з подальшим відновленням одержаного іміну ціаноборгідридом натрію або боргідридом натрію. Кетони формули IV можуть бути одержані так, як описано в літературі [наприклад, Bogeso, K.P. J. Med. Chem. 26,1983, 935-947; Bogeso, K.P. і ін. J. Med. Chem. 28,1985, 1817-1828; Sommer, M.B. і ін. J. Org. Chem. 55, 1990, 4822-4827 і в наведених в них посиланнях].

Розкриття циклу в епоксиді згідно зі способом 3) звичайно проводять в органічному розчиннику, такому як спирт або кетон з відповідною точкою кипіння, використовуючи надлишок аміну формули III, при температурі дефлегмації.

Епоксиди формули IV можуть бути отримані за способами, описаними в літературі [наприклад, Ghosh, A.K. і ін. Synthesis 5; 1997; 541-544; Palmer, M.J. і ін.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2002, 416-427].

Фармацевтичні лікарські препарати винаходу можуть бути приготовані за звичайними, відомими з попереднього рівня техніки, способами. Наприклад: таблетки можуть бути отримані змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами з наступним пресуванням суміші на звичайній таблетувальній машині. Прикладами ад'ювантів або розріджувачів є: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камедь тощо. Будь-які ад'юванти або добавки, що звичайно використовуються для такої мети, як фарбування, зміна смаку і запаху, консервація тощо, можуть бути використані за умови їх сумісності з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути приготовані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкцій, переважно у стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ним відповідних ампул або флаконів. Можуть бути додані будь-які звичайно вживані в даній галузі добавки, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Фармацевтичні композиції даного винаходу або виготовлені відповідно до даного винаходу можуть бути введені будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, порошків, сиропів тощо або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для приготування вказаних композицій можуть бути використані способи, добре відомі в техніці, і можуть бути використані будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі або інші добавки, звичайно вживані в даній галузі техніки.

Звичайно сполуки винаходу вводять у вигляді стандартної дозованої форми, що містить вказані сполуки в кількості від приблизно 0,01 до 100мг. Загальна денна доза звичайно знаходиться в інтервалі приблизно 0,05-500мг, і, найбільш переважно, приблизно від 0,1 до 50мг активної сполуки винаходу.

Сполуки винаходу, які служать прикладом надалі, охарактеризували, використовуючи наступні способи:

UA 76266 C2

UA 76266 C2

Точки плавлення визначали на апараті B üchi B-540 і вони не корегувалися. Мас-спектри одержували на системі Quattro MS-MS від VG Biotech, Fisons Instruments. Аналітичні дані РХ-МС одержували на приладі PE Sciex API 150EX, забезпеченому джерелом іонного розпилення IonSpray і РХ-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Умови РХ (50×4,6мм, YMC ODS-A, розмір частинок 5мкм) мали лінійний градієнт елюювання від суміші (90:10:0,05) вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота до суміші (10:90:0,03) вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота протягом 7 хвилин і з об'ємною витратою 2мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ-сліду (254нм) Час утримування Rt виражали в хвилинах. Препаративне РХ-МС-розділення проводили на тому ж приладі. Умови РХ (50×20мм, YMC ODS-A, розмір частинок 5мкм) мали лінійний градієнт елюювання від суміші (80:20:0,05) вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота до суміші (5:95:0,03) вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота за 7 хвилин з об'ємною витратою 22,7мл/хв. Фракційний збір проводили за допомогою МС-детектування розгалуженого потоку.

Спектри ^{1}H-ЯМР реєстрували при 250,13МГц на приладі Bruker AC 250 або при 500,13МГц на Bruker DRX 500. Як розчинники використовували дейтеровані хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D). Як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан (TMS). Значення хімічних зсувів виражали в мільйонних частках (млн.$^{-1}$). Для позначення мультиплетности сигналів ЯМР використовували наступні скорочення: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, кв=квінтет, г=гептет, дд=подвійний дублет, дт=подвійний триплет, дк=подвійний квартет, тт=потрійний триплет, м=мультиплет, шир=широкий. Сигналами ЯМР, які відповідали кислотним протонам, до деякої міри нехтували. Вміст води в кристалічних сполуках визначали титруванням за Карлом Фішером. Для колоночної хроматографії використовували силікагель типа Kieselgel 60,40-60меш за ASTM. Для іонообмінної хроматографії використовували наступні матеріали: колонки SCX (1г) від Varian Mega Bond Elut®, номер за каталогом Chrompack 220776. Перед використовуванням SCX-колонки заздалегідь кондиціювали 10%-вим розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл).

Приклади

Одержання проміжних продуктів

А. Алкілувальні реагенти

Метиловий ефір 3-аміно-1-(бензо[1,3]дюксол-5-іл)-1-иіано-1Н-інден-2-карбонової кислоти

Суміш 2-хлорбензонітрилу (12,3г) і бензо[1,3]діоксол-5-іл-ацетонітрилу (10г) в диметилформаміді (25мл) додавали при перемішуванні та охолоджуванні на льодяні бані до трет-бутоксиду калію (20,1г), розчиненому в диметилформаміді (50мл), з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 25°С. Після перемішування протягом 0,5 години додавали протягом 10 хвилин метилхлорацетат (11,1г). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі вказану суміш виливали в суміш 0,1М HCl (200мл), гептану (30мл) і толуолу (15мл). Перемішуванням протягом 1 години, фільтруванням і промиванням водою (2×50мл), толуолом (2×10мл) і гептаном (2×25мл) одержували 79% метиловий естер 3-аміно-1-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1-ціано-1Н-інден-2-карбонової кислоти.

3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-он

Суміш метилового естеру 3-аміно-1-бензо[1,3]діоксол-5-іл-1-ціано-1Н-інден-2-карбонової кислоти (10г) і оцтової кислоти (30мл) нагрівали до 100°С; додавали при перемішуванні протягом 30 хвилин 60%-ву водну сірчану кислоту (20мл). Суміш нагрівали до 110°С протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури, екстрагували толуолом (50+10мл), промивали водою (3×100мл), екстрагували 0,1М водним гідроксидом натрію (100+20мл), підкисляли концентрованою соляною кислотою, екстрагували толуолом (25+10мл) і фільтрували крізь активоване вугілля. Видалення толуолу давало 80% 1-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-3-оксо-індан-1-карбонової кислоти. Кислоту потім декарбоксилювали нагріванням до 100°С в N-метилпіролідоні (15мл) протягом 1 години. Після охолоджування розчин виливали у воду (40мл) при енергійному перемішуванні. Фільтрування, промивання водою (5×20мл), розчинення в етилацетаті (40мл), фільтрування крізь активоване вугілля і видалення етилацетату давало 80% 3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-ону.

Цис-3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-ол

Боргідрід натрію (1,5г) порціями додавали при перемішуванні при 10-15 °С до розчину 3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-ону (10г) в суміші етанолу (75мл) і диметоксіетану (75мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім випарювали у вакуумі. Одержану оливу обробляли водою і діетиловим ефіром і органічну фазу відділяли, промивали водою і 0,1н HCl, сушили ($MgSO_4$) і випарювали у вакуумі, одержуючи цис-3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-ол у вигляді коричневої оливи (10г).

5-(3-хлоріндан-1-іл)-бензо [1,3]діоксол

Тіонілхлорід (7мл) додавали при перемішуванні і охолоджуванні до 15°С до розчину цис-3-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-олу (10г) в дихлорметані (300мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Суміш промивали двічі водою, сушили ($MgSO_4$) і випарювали у вакуумі, одержуючи з кількісним виходом 5-(3-хлоріндан-1-іл)-бензо[1,3]діоксол у вигляді оливи, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Одержання сполук винаходу

Приклад 1

Транс-(3-Бензо[1,3] діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (1) і иис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (2)

Суміш 5-(3-хлоріндан-1-іл)-бензо[1,3]діоксолу (11г) і 70мл 33%-вого диметиламіну в етанолі витримували при 100°С в сталевому автоклаві протягом 16 годин. Суміш охолоджували і випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі та промивали водою і 2н NaOH. Органічну фазу сушили (сульфат магнію),

UA 76266 C2
UA 76266 C2

випарювали у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт-елюент: 1) етилацетат/гептан (80:20) та 2) етилацетат/етанол/триетиламін (90:10:4), одержуючи сирі продукти у вигляді прозорих олив.

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (1)

Сполука, що повільно вимивається, є транс-ізомером (3г).

^{1}НЯМР ($CDCl_3$): 1,95-2,05 (м, 1Н); 2,30 (с, 6Н); 2,60-2,70 (м, 1Н); 4,40 (м, 2Н); 5,90 (с, 2Н); 6,55 (м, 1Н), 6,65 (м, 1Н), 6,70 (м, 1Н), 6,95 (м, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,45 (м, 1Н). Сполуку можна перетворити на сіль фумарової кислоти з етилацетату/етанолу у вигляді білої кристалічної речовини.

Цис-(3-бензо [1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (2)

Сполука, що швидко вимивається, є цис-ізомером (1г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): 1,95-2,05 (м, 1Н); 2,30 (с, 6Н); 2,60-2,70 (м, 1Н); 4,10 (м, 1Н); 4,45 (м, 1Н), 5,90 (с, 2Н); 6,55 (м, 1Н), 6,65 (м, 1Н), 6,70 (м, 1Н), 6,95 (м, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,45 (м, 1Н). Сполуку можна перетворити на сіль фумарової кислоти з етилацетату/етанолу у вигляді білої кристалічної речовини.

Наступні сполуки 3-14 одержували аналогічним чином, час утримування ВЕРХ і чистота описані в таблиці:

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-діетиламін (3)

Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-діетиламін (4)

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етиламін (5)

Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етиламін (6)

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін (7)

Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін (8)

Транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етилметиламін (13)

Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-етилметиламін (14)

Цис-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]-диметиламін (15)

Транс-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]-диметиламін (16)

Цис-диметіл-(3-нафталін-2-іл-індан-1-іл)-амін

(17) Транс-диметіл-(3-нафталін-2-іл-індан-1-іл)-амін

(18) Цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-диметиламін

(19) Транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-диметиламін

(20) Цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-метиламін

(21) Транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]-метиламін (22)

Таблиця

Сполука	Час утримування (хв.)	Чистота % (УФ)	Чистота % (ELSD)
1	1,88	85,18	99,12
2	1,9	93,92	99,26
3	1,83	99,25	99,72
4	1,87	95,85	99,69
5	1,58	100	95,80
6	1,73	8691	99,74
7	1,79	94,36	99,59
8	1,86	95,34	99,70
13	1,83	78,3	98,1
14	1,89	81,8	93,3
15	1,73	78,1	99,8
16	1,68	84,7	92,7
17	2,10	92,5	99,8
18	2,10	92,8	99,9
19	2,08	75,1	97,7
20	1,89	96,4	99,7
21	2,08	81,8	96,3
22	2,00	86,8	97,1
23	1,83	82,4	99,1
24	1,87	77,3	98,5

Приклад 2

(+)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (9) і (-)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (10)

Сполуку 1, транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін, піддавали розщеплюванню хіральною ВЕРХ, використовуючи систему надкритичної рідинної хроматографії Gilson SF3, забезпечену колонками ChiralcelOD (4,6мм × 25см для аналізу і 10мм × 25см для препаративної роботи). Розмір частинок в колонках був 10мкм. Розчин сполуки 1, транс-(3-бензо[1,3]дюксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламіну, (1г) в метанолі (1мл) інжектували порціями по 40мкл в препаративну колонку. Колонку елюювали вуглекислотою-модифікатором (75:25). Модифікатором був 2-пропанол з діетиламіном (0,5%) і трифтороцтовою кислотою (0,5%). Швидкість потоку була 18,9мл/хв. при 20МПа. Фракції збирали і проводили визначення шляхом УФ (210нМ). Фракції, що

UA 76266 C2

UA 76266 C2

містили окремі продукти, відстоювали і випарювали у вакуумі, одержуючи енантіомери 9 і 10.

(+)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (9): α=+14,0 (конц. = 1% в метанолі)

(-)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (10): α=-14,7 (конц. = 1% в метанолі)

Приклад 3

(+)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (11) і (-)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (12)

Сполуку 2, цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін, піддавали розщеплюванню хіральною ВЕРХ, використовуючи систему надкритичної рідинної хроматографії Gilson SF3, забезпечену колонками ChiralcelOD (4,6мм $\times$ 25см для аналізу і 10мм $\times$ 25см для препаративної роботи). Розмір частинок в колонках був 10мкм. Розчин сполуки 2, цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламіну, (1г) в метанолі (1мл) інжектували порціями по 40мкл в препаративну колонку. Колонку елюювали вуглекислотою-модифікатором (75:25). Модифікатором був 2-пропанол з діетиламіном (0,5%) і трифтороцтовою кислотою (0,5%). Швидкість потоку була 18,9мл/хв. при 20МПа. Фракції збирали і проводили визначення шляхом УФ (210нМ). Фракції, що містили окремі продукти, відстоювали і випарювали у вакуумі, одержуючи енантіомери 11 і 12.

(+)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (11): α=+3,3 (конц. = 1% в метанолі)

(-)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-диметиламін (12): α=-4,4 (конц. = 1% в метанолі)

Аналогічно одержували наступні сполуки:

(+)-Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін (23)

(-)-Цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-індан-1-іл)-метиламін (24)

Фармакологічні випробування

Сполуки винаходу випробовували за допомогою добре відтворних і надійних тестів. Тести були наступними:

Вимірювання захоплення [^{3}H]норадреналіну кортикальними синаптосомами щурів.

Свіжу кору головного мозку самців щурів Wistar (125-225г) гомогенізували в 0,32М сахарозі, пом'якшеній 1мМ ніаламіду, в скляно/тефлоновому гомогенізаторі. Гомогенат центрифугували при 600$_{\times}$g протягом 10 хвилин при 4°С. Гранули вивантажували і супернатанти центрифугували при 20000$_{\times}$g протягом 55 хвилин. Кінцеві гранули гомогенізували (20сек.) у вказаній буферній суміші (6мг оригінальної тканини/мл = 4мг/лунку). Випробовувані сполуки (або буферну суміш) і 10нМ [^{3}H]-норадреналіну додавали в поглиблення 96-лункового планшета і короткочасно струшували. Склад буферної суміші: 123мМ NaCl, 4,82мМ KCl, 0,973мМ $CaCl_2$, 1,12мМ $MgSO_4$, 12,66мМ Na_2HPO_4, 2,97мМ NaH_2PO_4, 0,162мМ EDTA, 10мМ глюкози і 1мМ аскорбінової кислоти. Буферну суміш окиснювали 95% O_2/5% CO_2 протягом 10 хвилин при 37°С і доводили pH до 7,4. Інкубацію починали шляхом додавання тканини до кінцевого об'єму проби 1мл. Через 15 хвилин інкубації з радіолігандом при 37°С зразки профільтрували безпосередньо на скляних волоконних фільтрах Unifilter GF/C (просочених протягом 1 години в 0,1% поліетиленіміні) у вакуумі та негайно промивали буферною сумішшю (3 $\times$1мл). Неспецифічне захоплення визначали, використовуючи талсупрам (кінцева концентрація 10мкМ). В усі досліди включали дулоксетин як речовину порівняння для кривої залежності доза-ефект.

Вимірювання захоплення [^{3}H]-5-НТ кортикальними синаптосомами щурів.

Цілий головний мозок самців щурів Wistar (125-225г), виключаючи мозочок, гомогенізували в 0,32М сахарози, пом'якшеної 1мМ ніаламіду, в скляно/тефлоновому гомогенізаторі. Гомогенат центрифугували при 600 $\times$g протягом 10 хвилин при 4°С. Гранули вивантажували і супернатанти центрифугували при 20000$_{\times}$g протягом 55 хвилин. Кінцеві гранули гомогенізували (20сек.) у вказаній буферній суміші (0,5мг оригінальної тканини/лунку). Випробовувані сполуки (або буферну суміш) і 10нМ [^{3}H]-5-НТ додавали в 96-лунковий планшет і короткочасно струшували. Склад буферної суміші: 123ММ NaCl, 4,82мМ KCl, 0,973мМ $CaCl_2$, 1,12мМ $MgSO_4$, 12,66мМ Na_2HPO_4, 2,97мМ NaH_2PO_4, 0,162мМ EDTA, 10мМ глюкози і 1мМ аскорбінової кислоти. Буферну суміш окиснювали 95% O_2/5% CO_2 протягом 10 хвилин при 37°С і доводили pH до 7,4. Інкубацію починали шляхом додавання тканини до кінцевого об'єму проби 0,2мл. Через 15 хвилин інкубації з радіолігандом при 37°С зразки профільтрували безпосередньо на скляних волоконних фільтрах Unifilter GF/C (просочених протягом 1 години в 0,1% поліетиленіміні) у вакуумі та негайно промивали 3$\times$0,2мл пробною буферною сумішшю. Неспецифічне захоплення визначали, використовуючи циталопрам (кінцева концентрація 10мкМ). В усі досліди включали циталопрам як речовину порівняння для кривої залежності доза-ефект.

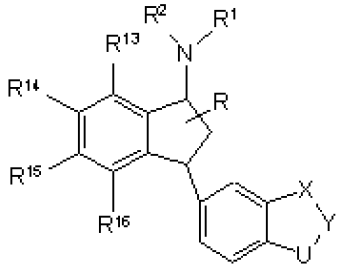
Результати експериментів показали, що усі сполуки винаходу інгібують захоплення норепінефрину і серотоніну з IC_{50} нижче 200нМ.

Формула винаходу

1. Сполуки аміноіндану, що мають загальну формулу I

UA 76266 C2

UA 76266 C2



, I

де

X означає -O-, -S- або $-CR^4R^5-$;

Y означає $-CR^6R^7-$, $-CR^6R^7-CR^8R^9-$ або $-CR^6=CR^7-$; або X і Y разом утворюють групу $-CR^4=CR^5-$ або $-CR^4=CR^5-CR^6R^7-$; і

U означає -O-, -S- або $CR^{10}R^{11}$;

або

X означає -O-, -S- або $-CR^4R^5-$; і

Y і U разом утворюють групу $CR^6=CR^7-$, $-CR^6=CR^7-CR^{10}R^{11}-$ або $-CR^6R^7-CR^{10}=CR^{11}-$;

або X і Y і U разом утворюють $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$;

R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, C_{1-6}-алкілу, C_{2-6}-алкенілу, C_{2-6}-алкінілу, C_{3-8}-циклоалкілу, або R^1 і R^2 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

R^{13}, R^{14}, R^{15} і R^{16} кожний незалежно вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, C_{1-6}-алкілу, C_{2-6}-алкенілу, C_{2-6}-алкінілу і C_{3-8}-циклоалкілу;

R означає водень, C_{1-6}-алкіл або ціаногрупу;

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню і C_{1-4}-алкілу;

або їх кислотно-адитивні солі.

2. Сполука за п. 1, де X і U вибрані з -O- і -S-, і Y означає $-CR^6R^7-$ або $-CR^6R^7-CR^8R^9-$.

3. Сполука за п. 1, де X і Y, і U разом утворюють $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$.

4. Сполука за п. 1, яка є

транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)діетиламіном,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)діетиламіном,
транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)етиламіном,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)етиламіном,
транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)метиламіном,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)метиламіном,
(+)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
(-)-транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
(+)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
(-)-цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)диметиламіном,
транс-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)етилметиламіном,
цис-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)етилметиламіном,
цис-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]диметиламіном,
транс-[3-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-індан-1-іл]диметиламіном,
цис-диметил-(3-нафталін-2-іліндан-1-іл)аміном,
транс-диметил-(3-нафталін-2-іліндан-1-іл)аміном,
цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]диметиламіном,
транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]диметиламіном,
цис-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]метиламіном,
транс-[3-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-іл)-індан-1-іл]метиламіном,
цис-енантіомер-1-(3-бензо [1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)метиламіном і
цис-енантіомер-2-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іліндан-1-іл)метиламіном
або їх кислотно-адитивними солями.

5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для приготування медикаменту для лікування афективних розладів, таких як депресія і тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стрес, обсесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічні атаки, специфічні фобії, соціальну фобію і агорафобію.

7. Спосіб лікування афективних розладів, включаючи депресію і тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стрес,

UA 76266 C2
UA 76266 C2

обсесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічні атаки, специфічні фобії, соціальну фобію і агорафобію, ссавців, включаючи людину, при якому здійснюють введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 76266 C2

UA 76266 C2