

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012107457/04, 02.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2009 US 61/230,326;
26.02.2010 US 61/308,686

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2013 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.02.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/044136 (02.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/014880 (03.02.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):
КОГНИШН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
РИШТОН Гилберт М. (US),
КАТАЛАНО Сьюзан (US)

A

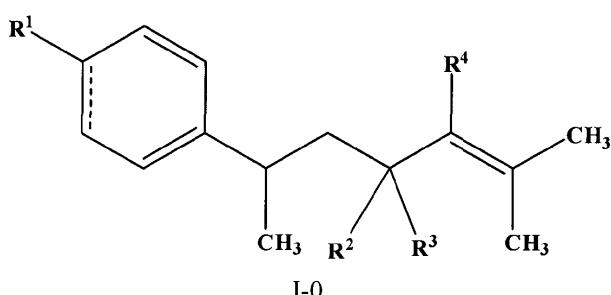
2012107457

RU 2012107457 A

(54) ИНГИБИТОРЫ УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I-0



или его фармацевтически приемлемая соль,

где ----- представляет собой простую или двойную связь;

R¹ представляет собой H, CH₃, CF₃, F, Cl, Br или -OCF₃;

R² представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил или C₆₋₁₀арил,
 где каждый из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила или C₆₋₁₀арила является
 замещенным 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран
 из OH, аминогруппы, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси и
 C₁₋₆галогеналкокси;

R^3 представляет собой OH или $NR^{3a}NR^{3b}$;

R^{3a} представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, циклоалкилалкил, C₃₋₇циклоалкил, арилалкил или C₆₋₁₀арил, где каждый из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, циклоалкилалкила, C₃₋₇циклоалкила или C₆₋₁₀арила является замещенным 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из OH, аминогруппы, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси;

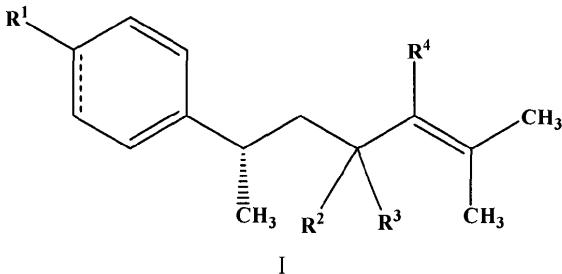
R^{3b} представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, циклоалкилалкил, C₃₋₇циклоалкил, арилалкил или C₆₋₁₀арил, где каждый из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, циклоалкилалкила, C₃₋₇циклоалкила, арилалкила или C₆₋₁₀арила является замещенным 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из OH, аминогруппы, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси;

или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая является замещенной 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из OH, аминогруппы, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила; и

R^4 представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил или C₆₋₁₀арил, где каждый из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила или C₆₋₁₀арила является замещенным 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из OH, аминогруппы, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси;

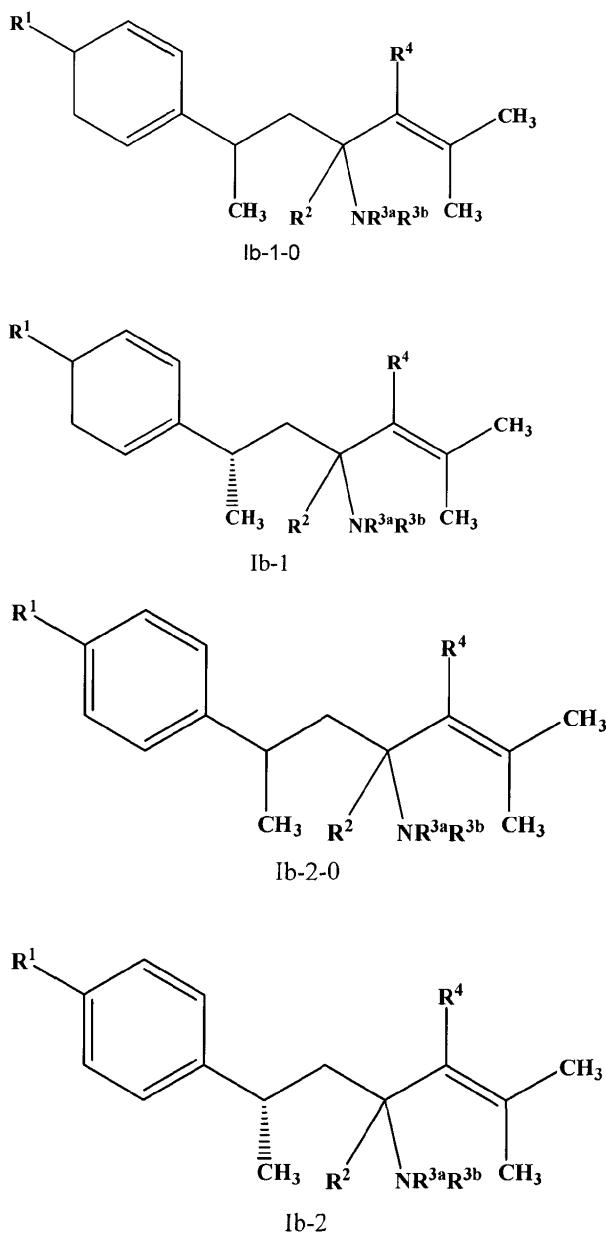
при условии, что когда _____ является двойной связью и R^3 представляет собой OH, то, по меньшей мере, один из R^1 , R^2 и R^4 является отличным от H.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль является соединением формулы I



или его фармацевтически приемлемой солью.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль является соединением формул I^b-1-0, I^b-1, I^b-2-0 или I^b-2



или его фармацевтически приемлемой солью.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой CH_3 .

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой Н.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой Н и R^{3b} представляет собой C_{1-6} -алкил.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой Н.

8. Соединение, выбранное из

2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-ола;

N-изобутил-2-метил-6-п-толилгепт-2-ен-4-амина;

N-изобутил-2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-амина,

(6S)-2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-ола;

(6S)-N-изобутил-2-метил-6-п-толилгепт-2-ен-4-амина;

(6S)-N-изобутил-2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-амина;

(6R)-2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-ола;
 (6R)-N-изобутил-2-метил-6-п-толилгепт-2-ен-4-амина и
 (6R)-N-изобутил-2-метил-6-(4-метилциклогекса-1,5-диенил)гепт-2-ен-4-амина
 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) реагирование масла куркумы с 4-изобутиламином в условиях реакции аминирования с образованием неочищенного продукта, где отношение масла куркумы к 4-изобутиламину составляет примерно 3,4:1 по массе; и

(б) выделение композиции, содержащей, по меньшей мере, 80, 85, 90 или 95% по массе соединения или его фармацевтически приемлемой соли,

где данное соединение имеет аналитический масс-спектрометрический пик $[M+H^+]$ примерно 274,3.

10. Способ по п.9, где ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 7,11, 7,09, 5,23, 3,72, 2,94, 2,51, 2,34, 2,31, 1,92, 1,72, 1,71, 1,58, 1,29, 1,27, 0,92, и где ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) спектр соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 144,3, 135,4, 135,0, 129,0, 126,9, 126,7, 67,0, 49,3, 46,4, 35,1, 32,5, 25,8, 21,0, 20,7, 18,4.

11. Способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) реагирование масла куркумы с 4-изобутиламином в условиях реакции аминирования с образованием неочищенного продукта, где отношение масла куркумы к 4-изобутиламину составляет примерно 3,4:1 по массе; и

(б) выделение композиции, содержащей, по меньшей мере, 80, 85, 90 или 95% по массе соединения или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение имеет аналитический масс-спектрометрический пик $[M+H^+]$ примерно 276,3.

12. Способ по п.9, где ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 5,77, 5,65, 5,45, 5,23, 3,96, 2,94, 2,93, 2,51, 2,31, 2,30, 2,05, 1,92, 1,72, 1,71, 1,58, 1,29, 1,27, 0,92 и где ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) спектр этого соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 144,5, 135,4, 131,0, 127,9, 126,7, 120,8, 66,7, 49,3, 46,4, 35,1, 32,5, 25,8, 21,8, 21,79, 20,7 и 18,4.

13. Способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) реагирование масла куркумы с восстанавливающим агентом с образованием неочищенного продукта, где молярное отношение восстанавливающего агента к маслу куркумы составляет 1:1; и

(б) выделение композиции, содержащей, по меньшей мере, 80, 85, 90 или 95% по массе соединения или его фармацевтически приемлемой соли,

где данное соединение имеет аналитический масс-спектрометрический пик $[M+H^+]$ примерно 219,2.

14. Способ по п.9, где ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 7,11, 7,09, 5,17, 4,45, 2,32, 2,76, 1,75, 1,58, 1,52, 1,26 и где ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) спектр этого соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 144,3, 135,4, 135,0, 129,1, 128,3, 126,9, 67,1, 42,1, 39,6, 25,8, 23,0, 21,0, 18,1.

15. Способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) реагирование масла куркумы с восстановливающим агентом с образованием неочищенного продукта, где молярное отношение восстановливающего агента к маслу куркумы составляет 1:1; и

(б) выделение композиции, содержащей, по меньшей мере, 80, 85, 90 или 95% по массе соединения или его фармацевтически приемлемой соли

где данное соединение имеет аналитический масс-спектрометрический пик $[M+H^+]$ примерно 221,1.

16. Способ по п.9, где ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр этого соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 6,18, 5,70, 5,56, 5,17, 4,24, 2,32, 2,80, 2,29, 2,15, 1,95, 1,68, 1,75, 1,58, 1,42, 1,27 и где ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) спектр этого соединения включает пики с примерно следующими сдвигами: δ 144,1, 135,0, 134,1, 129,6, 128,3, 125,3, 66,9, 46,2, 41,2, 39,6, 37,1, 25,8, 24,5, 23,0, 18,1.

17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Способ ингибирования, лечения и/или ослабления ухудшения когнитивных способностей и/или болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение этому пациенту 2-метил-6-п-толилгепт-2-ен-4-ола, (6S)-2-метил-6-п-толилгепт-2-ен-4-ола, или их фармацевтически приемлемой соли, или соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п.18, где способ ингибирования, лечения и/или ослабления ухудшения когнитивных способностей и/или болезни Альцгеймера включает ингибирование, лечение и/или ослабление одного или нескольких симптомов ухудшения когнитивных способностей, выбранных из группы, состоящей из потери памяти, спутанности сознания, помутнения сознания, изменения личности, дезориентации и потери языковых навыков.

20. Способ по п.18, где способ ингибирования, лечения и/или ослабления ухудшения когнитивных способностей и/или болезни Альцгеймера включает одну или несколько из следующих стадий:

(i) восстановление долговременной потенциации; и/или

(ii) ингибирование, лечение и/или ослабление нейродегенерации; и/или

(iii) ингибирование, лечение и/или ослабление генерализованного амилоидоза; и/или

(iv) ингибирование, лечение и/или ослабление одного или нескольких процессов: образование амилоида, сборка амилоида, агрегация амилоида, связывание амилоида и отложения амилоида; и/или

(v) ингибирование, лечение и/или ослабление влияния/воздействия одного или нескольких Абета олигомеров на клетку нейрона.