

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):

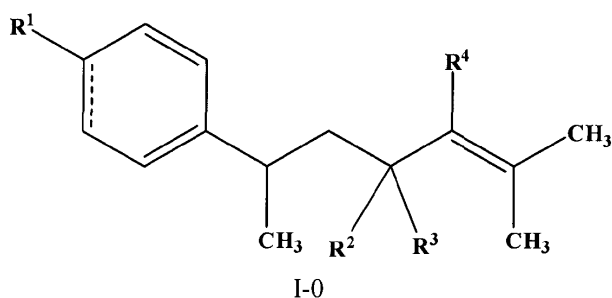
РИШТОН Гилберт М. (US),

КАТАЛАНО Сьюзан (US)

(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; R^1 представляет собой H, CH_3 , CF_3 , F, Cl, Br или $-\text{OCF}_3$;

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

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

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

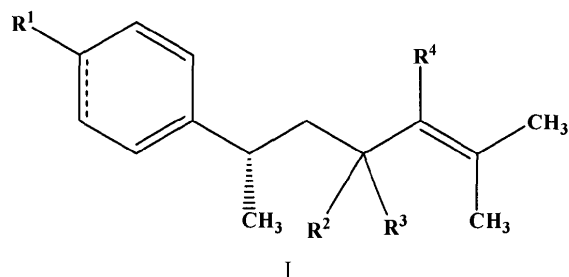
R^{3b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкилалкил, C_{3-7} циклоалкил, арилалкил или C_{6-10} арил, где каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, циклоалкилалкила, C_{3-7} циклоалкила, арилалкила или C_{6-10} арила является замещенным 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями,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

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, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила; и

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

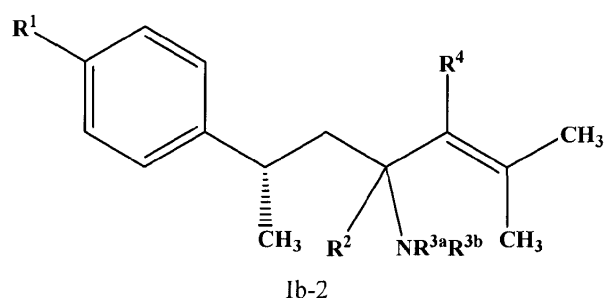
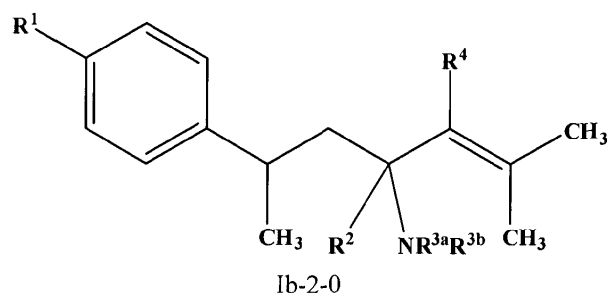
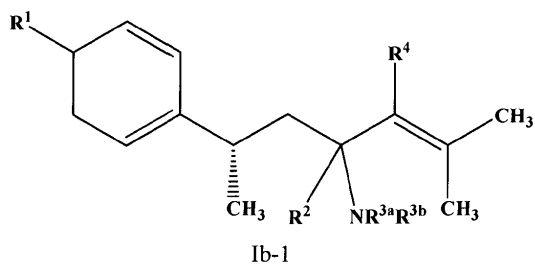
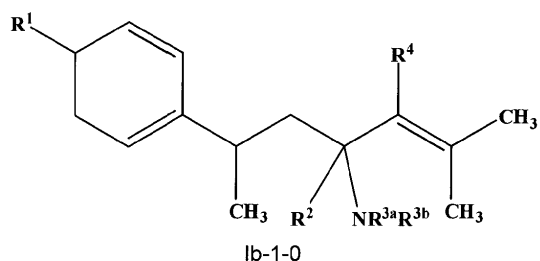
при условии, что когда ----- является двойной связью и R^3 представляет собой OH, то, по меньшей мере, один из R^1 , R^2 и R^4 является отличным от H.

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 формулы Ib-1-0, Ib-1, Ib-2-0 или Ib-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 H.

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

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

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-амин и

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