

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010142655/04, 18.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.03.2008 US 61/037,986

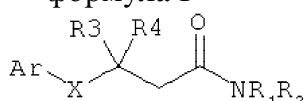
(43) Дата публикации заявки: 27.04.2012 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.10.2010(86) Заявка РСТ:
US 2009/037558 (18.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/117515 (24.09.2009)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3-й
этаж, Московское представительство
фирмы "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
В.Н.Дементьеву(71) Заявитель(и):
АУРИММЕД ФАРМА, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ПЕСИАН Эмир (US),
БАЛАНДРИН Мануэль Ф. (US)A
1 4 2 0 1 0 2 0 1 4 2 6 5 5 A(54) СОЕДИНЕНИЕ, ПРИГОДНОЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ И НАРУШЕНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. ЦНС-активное соединение формулы I:

формула I



где Ar - это замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный тетрагидрофенил, замещенный или незамещенный индан или замещенный или незамещенный гетероциклический арил; число заместителей Ar может составлять до 5, и каждый заместитель независимо выбирается из следующих групп: водород, алкил, циклоалкил, галоген, алcoxил, тиоалкил, сульфоксиалкил, сульфоналкил, алкилендиоксил, галогеналкил, галогеналcoxил, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, ацетоксил, N(алкил)₂, бензил, бензилоксил, α,α-диметилбензил, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), ацетил, OCH₂COOH и замещенная или незамещенная ароматическая система;

упомянутая замещенная или незамещенная ароматическая система может выбираться из числа следующих групп: фенил, феноксил и гетероциклический арил, в

RU 2010142655 A

которых могут присутствовать до 5 заместителей и каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: водород, алкил, циклоалкил, галоген, алcoxил, тиоалкил, сульфоксил, сульфоналкил, алкилендиоксил, галогеналкил, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, ацетоксил, N(алкил)₂, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), ацетил и OCH₂COOH;

каждый из R₁ и R₂ независимо выбирается из числа следующих групп: водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил и замещенный или незамещенный CW2фенил, где каждый из W независимо выбирается из числа следующих групп: водород, метил, этил, при условии, что оба W не являются этилом одновременно, а число заместителей может составлять до 5 в фениле или циклоалкиле, и каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: галоген, алcoxил, тиоалкил, сульфоксиалкил, сульфонилалкил, галогеналкил, галогеналкоксил, CONH₂, CN, ацетоксил, N(алкил)₂, NO₂ и ацетил; если один из R₁ и R₂ является H, другой R₁ или R₂ является (CH₂)₂SO₃H или CHZCOOH, где Z - это одна из следующих групп: H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅, CH₂CH(CH₃)₂ и CH(CH₃)CH₂CH₃; или оба R₁ и R₂ являются циклоалкилами;

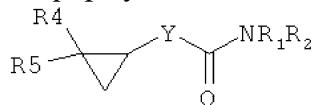
R₃ может быть одной из следующих групп: гидроксил, алкил, циклоалкил или одновременно с R₄ циклоалкил при условии, что, если один из R₃ и R₄ является OH, другой радикал (R₃ или R₄) не является этилом;

R₄ выбирается из следующих групп: алкил, циклоалкил или одновременно с R₃ циклоалкил;

X - это либо ничего, либо одна из следующих групп: метилен, кетон, CHO, кислород, NR₁, сера, сульфон или сульфоксид.

2. ЦНС-активное соединение формулы II:

формула II

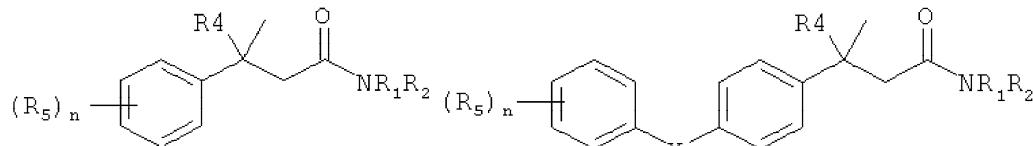


где каждый из R₁ и R₂ должен быть хотя бы одной из числа следующих групп: водород, алкил, циклоалкил и CW2фенил, где каждый из W независимо выбирается из числа следующих групп: водород, метил, этил, при условии, что оба W не являются этилом одновременно, а число заместителей может составлять до 5 в фениле или циклоалкиле, и каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: галоген, алcoxил, тиоалкил, сульфоксиалкил, сульфонилалкил, галогеналкил, галогеналкоксил, CONH₂, CN, ацетоксил, N(алкил)₂, NO₂ и ацетил; если один из R₁ и R₂ является H, другой R₁ или R₂ является (CH₂)₂SO₃H или CHZCOOH, где Z - это одна из следующих групп: H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅, CH₂CH(CH₃)₂ и CH(CH₃)CH₂CH₃; или оба R₁ и R₂ являются циклоалкилами;

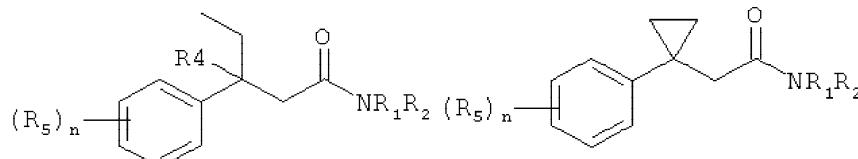
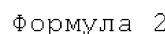
R₄ и R₅ являются каждый независимо один от другого замещенным или незамещенным фенилом или замещенным или незамещенным гетероциклическим арилом; количество заместителей может быть до 5; каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: галоген, алcoxил, тиоалкил, сульфоксиалкил, сульфонилалкил, галогеналкил, галогеналкоксил, CH₂OH, CONH₂, CN, ацетоксил, N(алкил)₂, NO₂, ацетил и OCH₂COOH;

Y - это либо ничего, либо метилен.

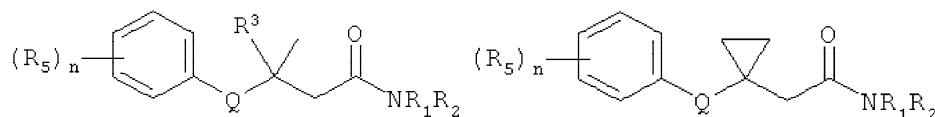
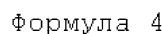
3. ЦНС-активное соединение формул 1-9:



Формула 1

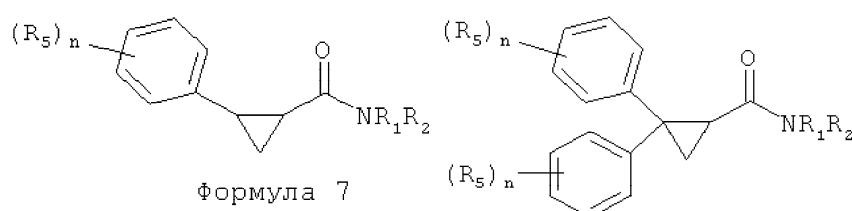


Формула 3



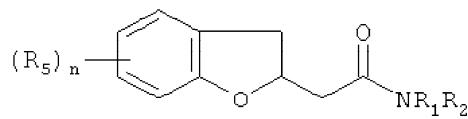
Формула 5

Формула 6



Формула 7

Формула 8



Формула 9

где R_1 - это одна из следующих групп: H, CH_3 , C_2H_5 , $(CH_2)_2SO_3H$, или CH_3COOH ;

Z - это одна из следующих групп: H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅, CH₂CH(CH₃)₂,

$$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3;$$

R_2 и R_3 независимо друг от друга являются H или CH_3 ;

R_4 - это одна из следующих групп: H, CH_3 , OH или OCH_3 ;

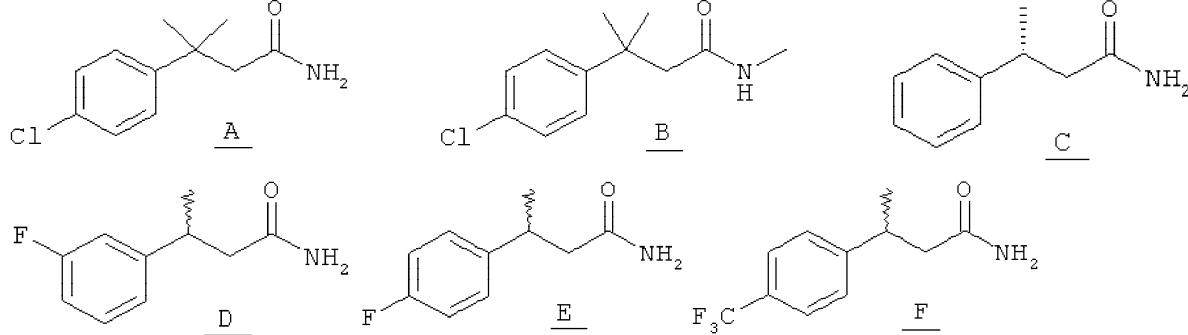
R_5 - это одна из следующих групп: H, Cl, F, CF_3 , CN, C1-C5 алкил, C1-C5 алcoxил, OCF_3 или $CONR_1R_2$;

n=1-5;

Q=O, NR₂, C=O, S, SO, или SO₂;

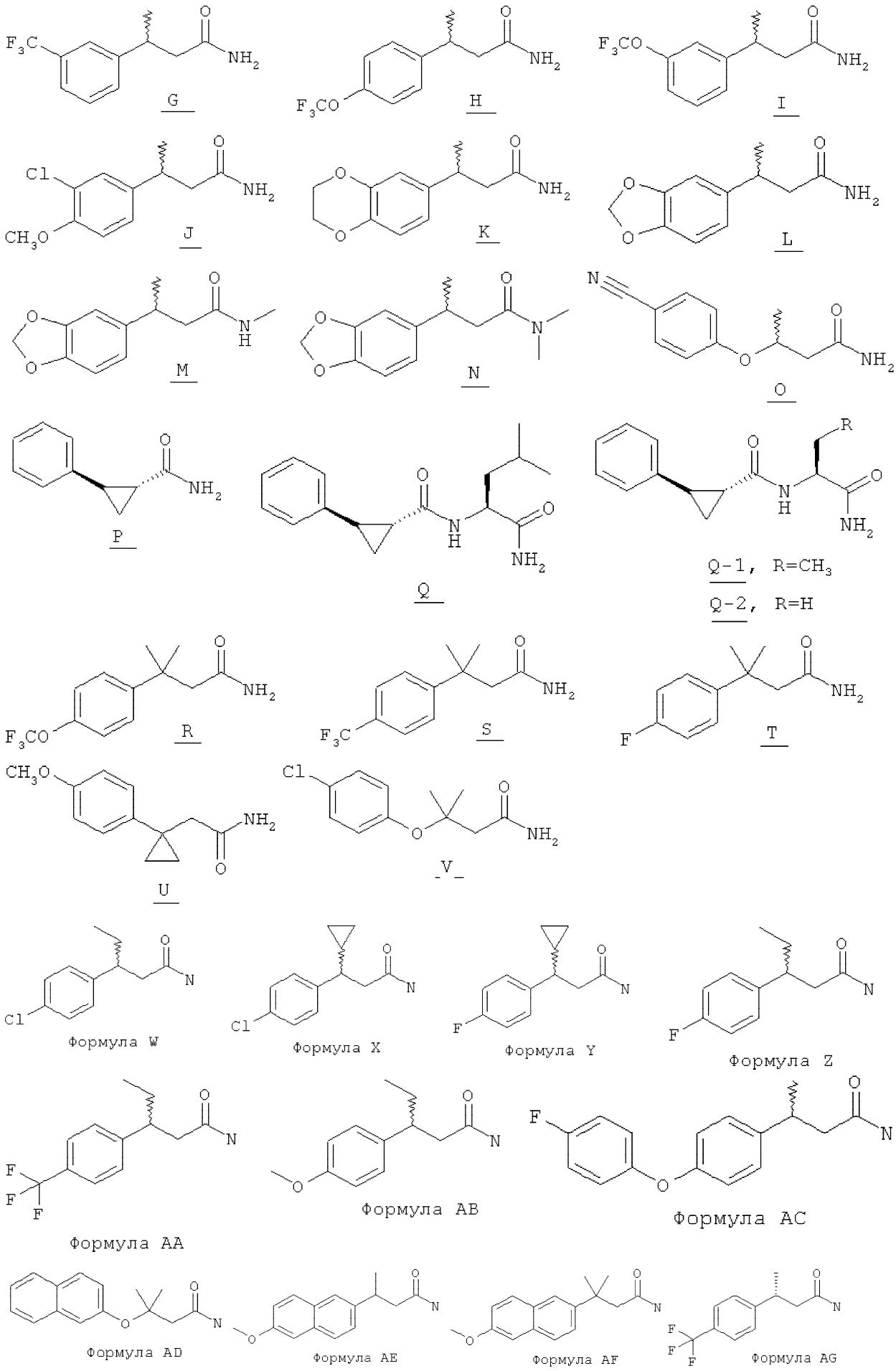
X=O, NR₂, ничего, C=O, S, SO или SO₂.

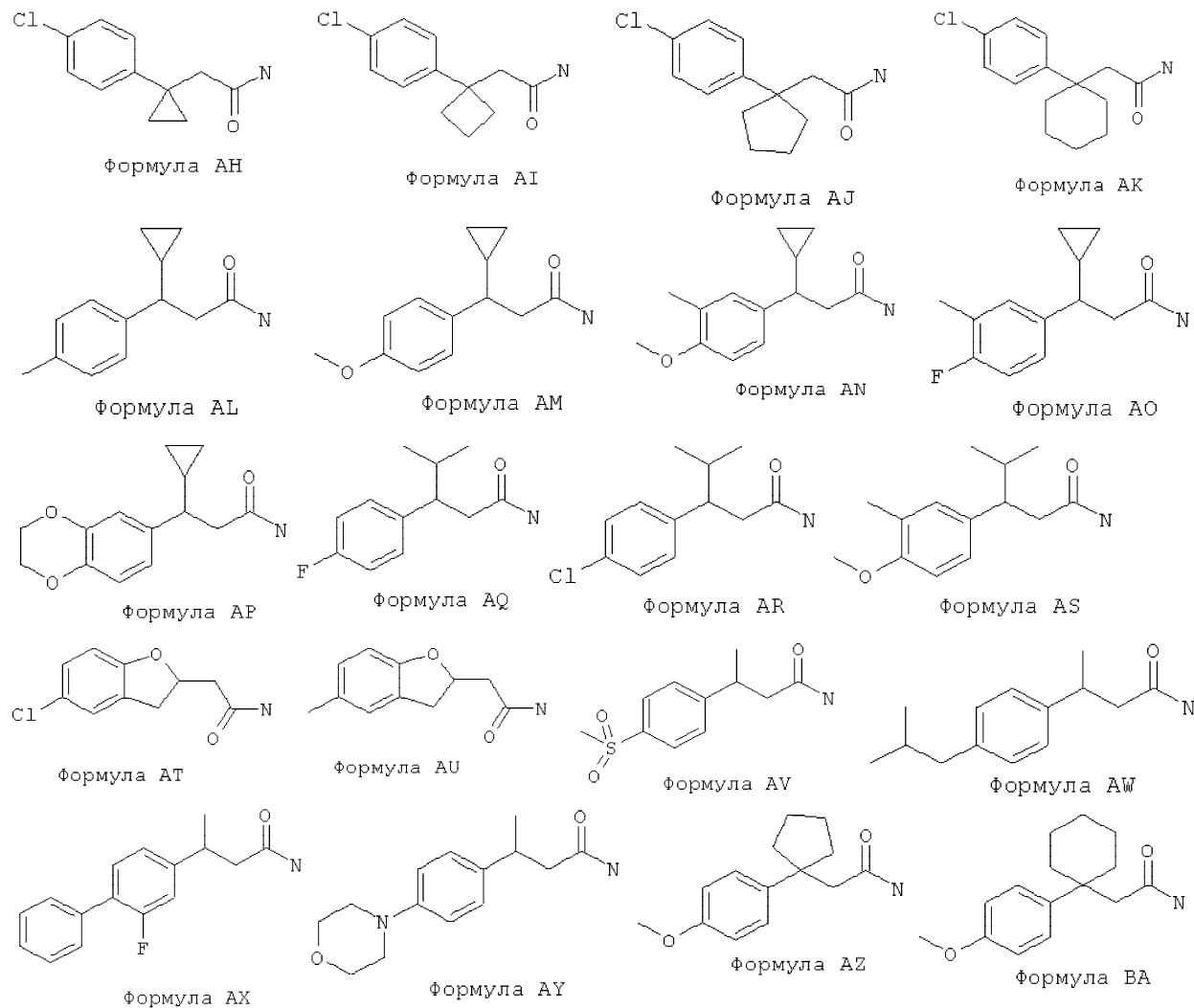
4. ЦНС-активное соединение формул А-ВА:



R U 2 0 1 0 1 4 2 6 5 5 A

R U 2 0 1 0 1 4 2 6 5 5 A





5. Лекарственные средства для модулирования активности ЦНС, состоящие из фармацевтически приемлемого носителя и ЦНС-активного соединения по одному из пп.1-4.

6. Лекарственное средство по п.5, дополнительно включающее связующее.

7. Лекарственное средство по п.5, описываемое в формуле 5, в котором ЦНС-активное соединение присутствует в терапевтически эффективном количестве, необходимом для модулирования активности ЦНС.

8. Лекарственное средство по п.7, в котором присутствует терапевтически эффективное количество ЦНС-активного соединения, которое достаточно для выполнения хотя бы одной из следующих задач:

оказание на субъекта противосудорожного действия;

лечение и/или предупреждение припадков у субъекта;

лечение и/или предупреждение судорог субъекта;

лечение и/или предупреждение спастичности у субъекта;

лечение и/или предупреждение аффективных нарушений у субъекта;

лечение и/или предупреждение биполярных аффективных нарушений у субъекта;

лечение и/или предупреждение хронических головных болей у субъекта;

лечение и/или предупреждение приступообразных головных болей у субъекта;

лечение и/или предупреждение мигреней у субъекта;

лечение и/или предупреждение синдромов беспокойства субъекта;

лечение и/или предупреждение невропатических болей у субъекта;

лечение и/или предупреждение двигательных нарушений у субъекта.

9. Способ модулирования активности ЦНС, включающий введение субъекту ЦНС-

активного соединения по одному из пп.1-4.

10. Способ по п.9, в котором ЦНС-активное соединение смешано с фармацевтически приемлемым носителем.

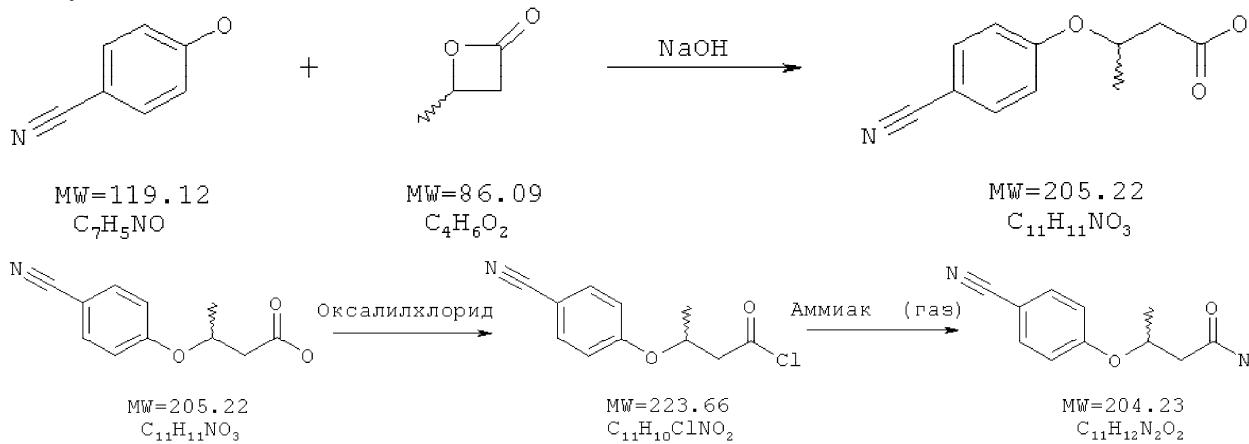
11 Способ по п.9, в котором ЦНС-активное соединение вводится субъекту в терапевтически эффективном для модулирования активности ЦНС количестве.

12. Способ по п.11, в котором терапевтически эффективное количество ЦНС-активного соединения достаточно для выполнения хотя бы одной из следующих задач: оказание на субъекта противосудорожного действия; лечение и/или предупреждение судорог субъекта; лечение и/или предупреждение судорог субъекта; лечение и/или предупреждение спастичности у субъекта; лечение и/или предупреждение аффективных нарушений у субъекта; лечение и/или предупреждение биполярных аффективных нарушений у субъекта; лечение и/или предупреждение хронических головных болей у субъекта; лечение и/или предупреждение приступообразных головных болей у субъекта; лечение и/или предупреждение мигреней у субъекта; лечение и/или предупреждение синдромов беспокойства субъекта; лечение и/или предупреждение невропатических болей у субъекта; лечение и/или предупреждение двигательных нарушений у субъекта.

13. Способ по п.11, в котором терапевтически эффективное количество достаточно для лечения и/или предупреждения симптомов хотя бы одного из следующих заболеваний или состояний: беспокойство, депрессия, бессонница, мигрень, шизофрения, болезнь Паркинсона, спастичность, болезнь Альцгеймера, биполярные нарушения, хроническая или невропатическая боль, инсульт, хронические нейродегенеративные заболевания, болезнь Хантингтона, травмы головного и спинного мозга, status epilepticus.

14. Способ по п.11, в котором терапевтически эффективное количество достаточно для химиотерапевтической профилактики.

15. Способ синтеза ЦНС-активного соединения [3-(4-цианофенокси)бутирамид] по следующей схеме:



16. Способ по п.15, и включающий:

нагревание с обратным холодильником 4-цианофенола в щелочном растворе; добавление β -бутиrolактона к нагреваемому с обратным холодильником раствору; охлаждение раствора до комнатной температуры; приготовление двухфазной смеси добавлением к раствору воды и диэтилового эфира;

удаление слоя диэтилового эфира после того, как смесь отстоится;

подкисление водной фазы после ее отделения добавлением раствора HCl (pH~2);

экстрагирование подкисленного водного раствора этилацетатом;
высушивание этилацетатного раствора с получением 3-(4-цианофенокси)-масляной кислоты;
приготовление раствора 3-(4-цианофенокси)масляной кислоты в органическом растворителе;
обработка раствора оксалилхлоридом с получением 3-(4-цианофенокси)бутирилхлорида;
продувание аммиака через раствор 3-(4-цианофенокси)бутирилхлорида;
выделение из раствора 3-(4-цианофенокси)бутирамида.