

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):

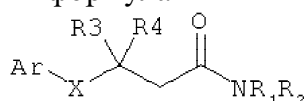
АУРИММЕД ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ПЕСИАН Эмир (US),
БАЛАНДРИН Мануэль Ф. (US)**(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 тетрагидронафтил, 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, алкоксил, тиоалкил, сульфоксиалкил, сульфоналкил, алкилендиоксил, галогеналкил, галогеналкоксил, 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

которых могут присутствовать до 5 заместителей и каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: водород, алкил, циклоалкил, галоген, алкоксил, тиаалкил, 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, алкоксил, тиаалкил, сульфоксиалкил, сульфониалкил, 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;

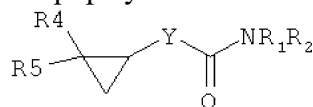
R₃ может быть одной из следующих групп: гидроксил, алкил, циклоалкил или одновременно с R₄ циклоалкил при условии, что, если один из R₃ и R₄ является OH, другой радикал (R₃ или R₄) не является этилом;

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

X - это либо ничего, либо одна из следующих групп: метилен, кетон, CHOH, хлорид, NR₁, сера, сульфид или сульфоксид.

2. ЦНС-активное соединение формулы II:

формула II

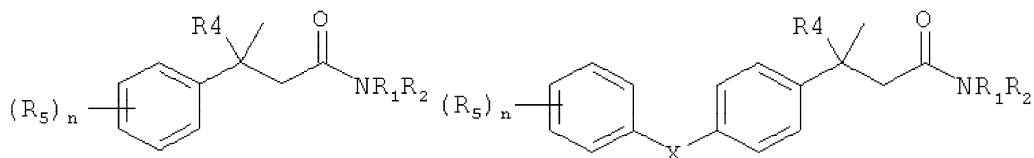


где каждый из R₁ и R₂ должен быть хотя бы одной из числа следующих групп: водород, алкил, циклоалкил и CW₂фенил, где каждый из W независимо выбирается из числа следующих групп: водород, метил, этил, при условии, что оба W не являются этилом одновременно, а число заместителей может составлять до 5 в фениле или циклоалкиле, и каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: галоген, алкоксил, тиаалкил, сульфоксиалкил, сульфониалкил, 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;

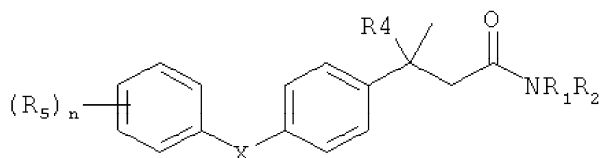
R₄ и R₅ являются каждый независимо один от другого замещенным или незамещенным фенилом или замещенным или незамещенным гетероциклическим арилом; количество заместителей может быть до 5; каждый заместитель независимо выбирается из числа следующих групп: галоген, алкоксил, тиаалкил, сульфоксиалкил, сульфониалкил,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

Y - это либо ничего, либо метилен.

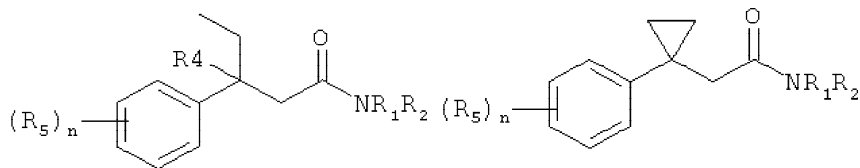
3. ЦНС-активное соединение формул 1-9:



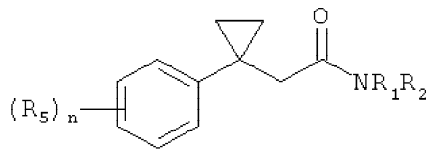
Формула 1



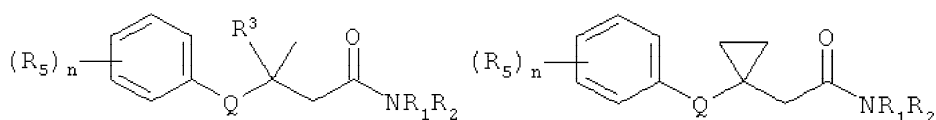
Формула 2



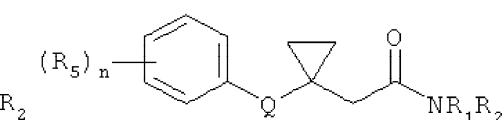
Формула 3



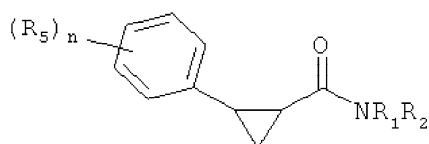
Формула 4



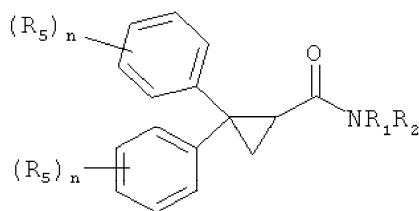
Формула 5



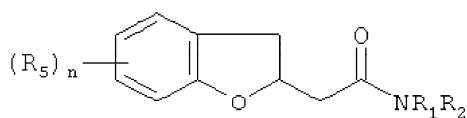
Формула 6



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_2COOH ;
 Z - это одна из следующих групп: H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH(CH_3)_2$,
 $CH(CH_3)CH_2CH_3$;

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 ;

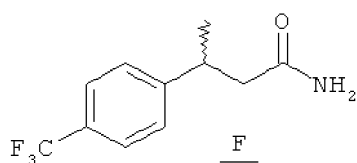
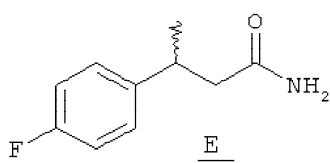
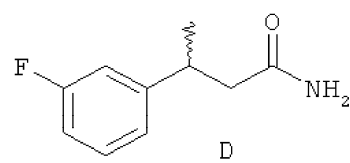
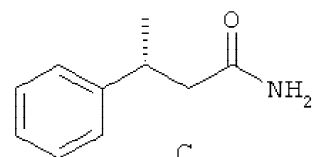
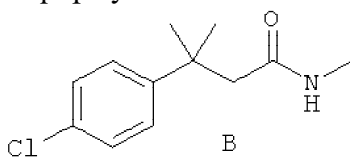
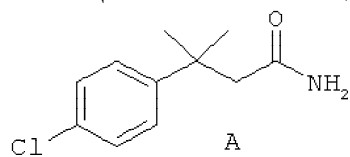
R_5 - это одна из следующих групп: H, Cl, F, CF_3 , CN, C1-C5 алкил, C1-C5 алкоксил, OCF_3 или $CONR_1R_2$;

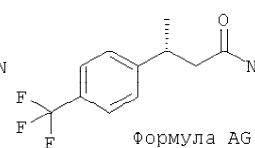
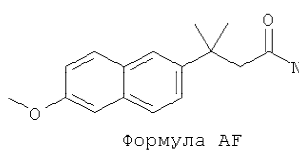
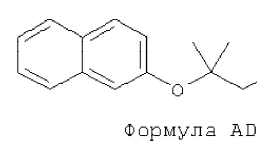
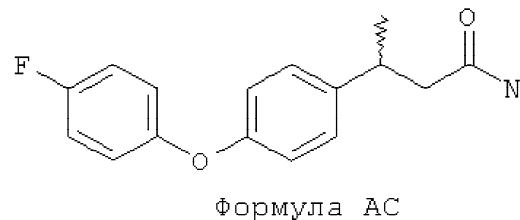
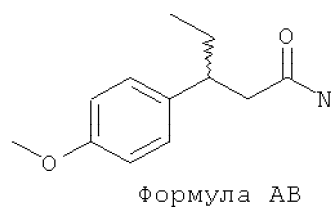
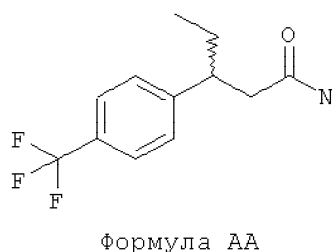
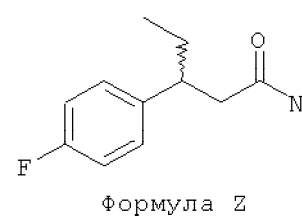
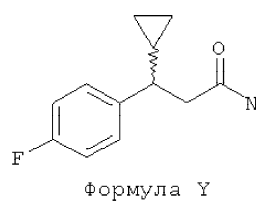
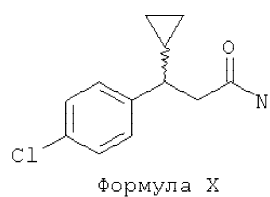
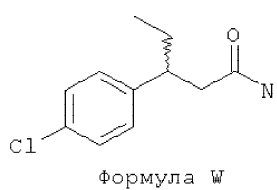
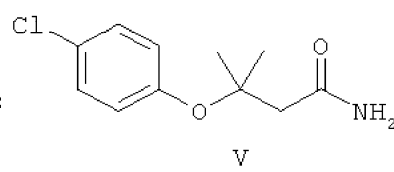
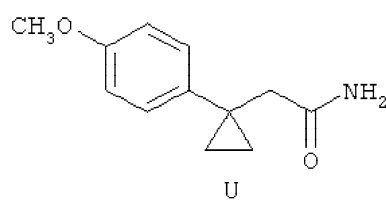
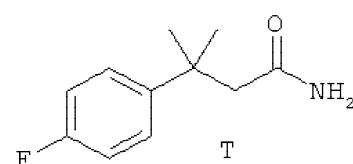
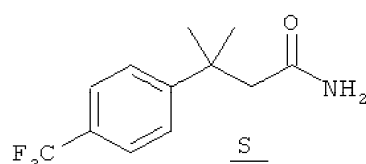
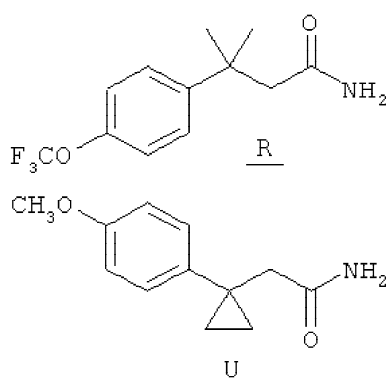
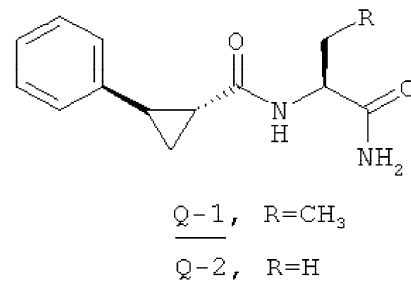
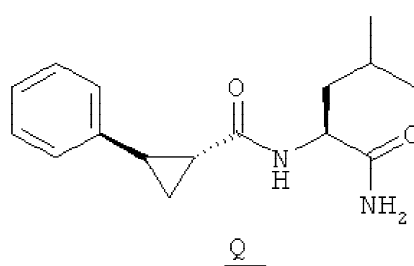
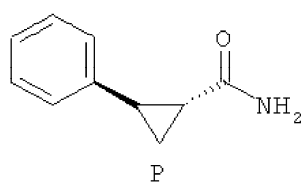
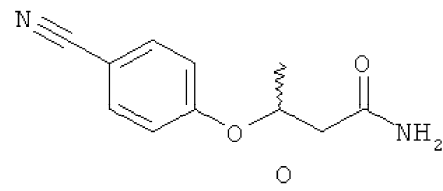
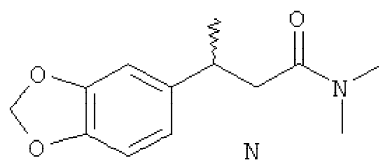
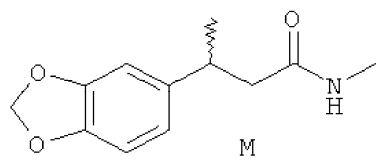
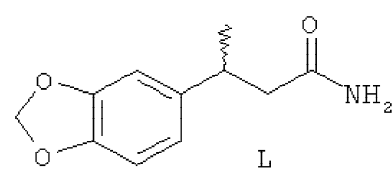
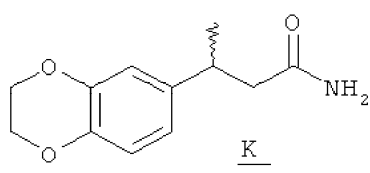
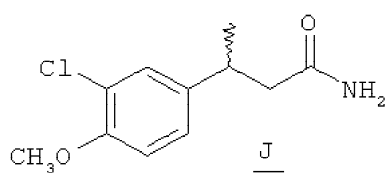
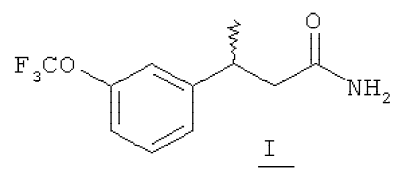
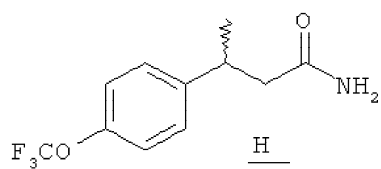
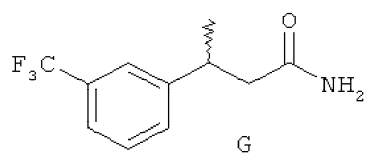
$n=1-5$;

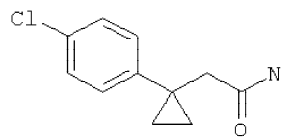
$Q=O$, NR_2 , $C=O$, S, SO, или SO_2 ;

$X=O$, NR_2 , ничего, $C=O$, S, SO или SO_2 .

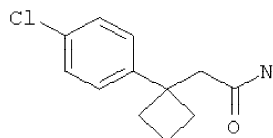
4. ЦНС-активное соединение формул А-В:



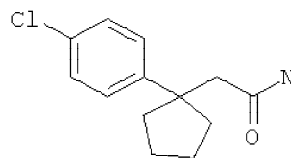




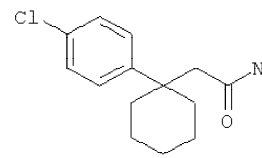
Формула AH



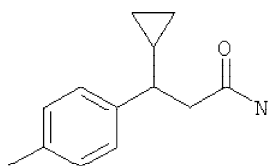
Формула AI



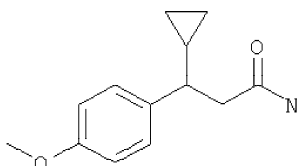
Формула AJ



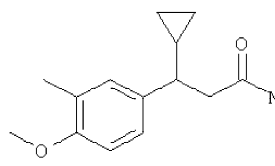
Формула AK



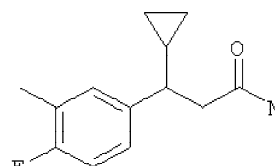
Формула AL



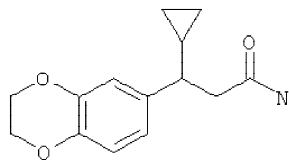
Формула AM



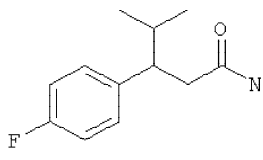
Формула AN



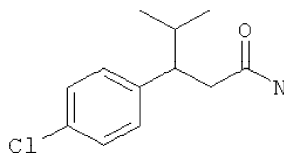
Формула AO



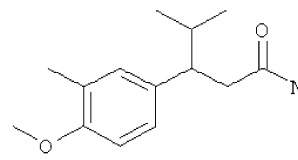
Формула AP



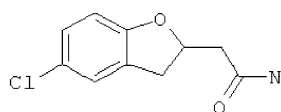
Формула AQ



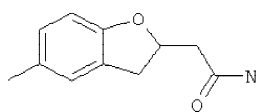
Формула AR



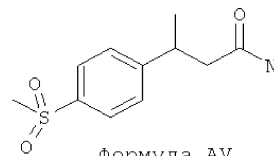
Формула AS



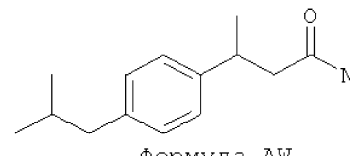
Формула AT



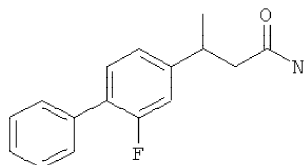
Формула AU



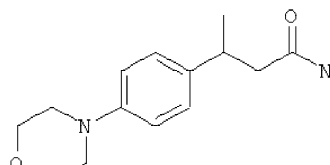
Формула AV



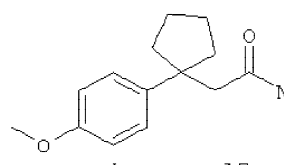
Формула AW



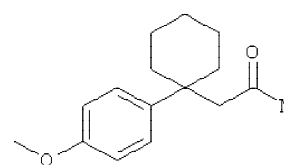
Формула AX



Формула AY



Формула AZ



Формула BA

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;

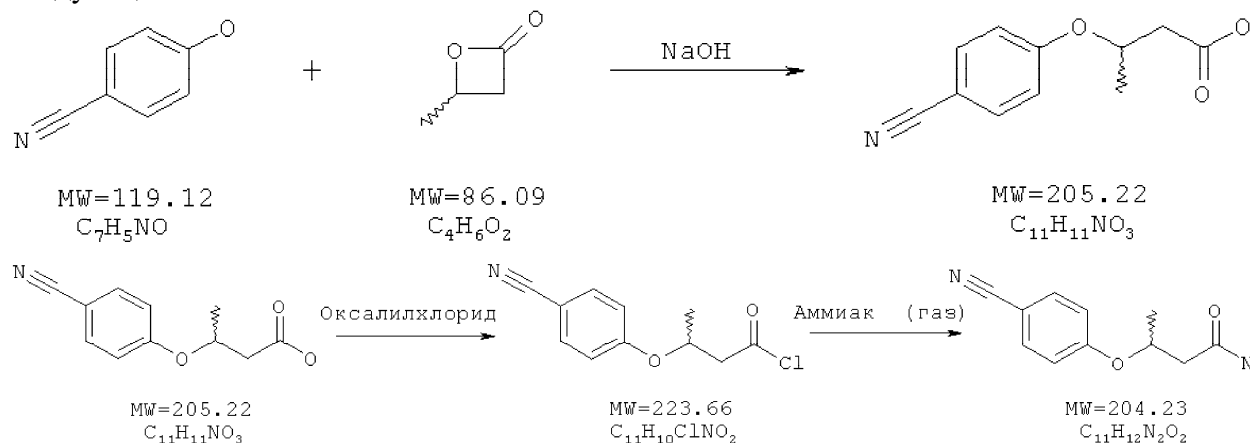
лечение и/или предупреждение невропатических болей у субъекта;

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-бутиролактона 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.

RU 2010142655 A

RU 2010142655 A