

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **015605**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.10.31

(21) Номер заявки
200801580

(22) Дата подачи заявки
2007.02.13

(51) Int. Cl. **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРОНИНДОЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 60/773,322

(32) 2006.02.15

(33) US

(43) 2009.02.27

(86) PCT/IB2007/000330

(87) WO 2007/093880 2007.08.23

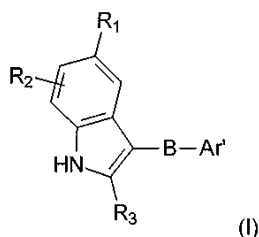
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЬЮРИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(1991) ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Лаудон Моше, Пелег-Шульман Таль
(IL)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(56) LAJOS NOVAK, ET AL.: LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE, no. 10, 1995, pages
1877-1883, XP002444599 compounds 1, 14C, 15C
EP-A2-0272228
WO-A-2006002125
DIETER STEINHILBER, CARSTEN
CARLBERG: "Melatonin receptor ligands" EXPERT
OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 9,
no. 3, 1999, pages 281-290, XP002444600 the whole
document
WO-A-9207829
WO-A-0072815
BHIM C. MAITI, SANKAR K MAITRA:
INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 37B,
1998, pages 710-712, XP009087475 compound 3

(57) Изобретение относится к производным пирониндола, имеющим формулу (I), фармацевтической композиции, содержащей их, и способам лечения или предупреждения различных заболеваний.

**B1****015605****015605 B1**

В данной заявке заявлен приоритет патентной заявки США 60/773322, поданной 15 февраля 2006. Эта заявка включена в данное описание изобретения посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Альфа- и гамма-пироны представляют собой классы соединений, которые, как было показано, связаны с некоторыми поведенческими и фармакологическими свойствами, включая седативный, анксиолитический, нейропротективный и антиоксидантный эффекты. Более конкретно, производное гамма-пирона, называемое мальтолом, было выделено из пассифлоры, и было показано, что оно оказывает седативный эффект на центральную нервную систему (ЦНС) и вызывает снижение возбуждения и спонтанной подвижности, индуцированных кофеином, у животных; эти эффекты опосредованы активацией рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (GABA) (Soulimani et al., *J. Ethnopharmacology* 57:11, 1997; Dhawan et al, *J. Ethnopharmacology* 78: 165-70, 2001). Было показано, что другие члены этого семейства, гамма-пионовые коленовая, меконовая и хелидоновая кислоты, осуществляют седативные эффекты посредством взаимодействия с опиоидными рецепторами (патентная заявка США 2003/0181516).

Надсемейство рецепторов GABA_A представляет собой один из классов рецепторов, посредством которых действует основной ингибиторный нейротрансмиттер, GABA. Широко, хотя и неравномерно, распределенные по всему головному мозгу млекопитающих, эти рецепторы, и, в частности, комплекс белков, названный рецептором GABA_A, вызывают изменения в проводимости хлоридов и поляризации мембран (Mehta and Ticku, *Brain Res. Brain Rev.* 29:196-217, 1999).

Бензодиазепиновые лекарственные средства осуществляют свое снотворное, обезболивающее и анксиолитическое действие посредством взаимодействия с сайтами связывания бензодиазепинов на рецепторе GABA_A. Кроме сайта связывания бензодиазепинов, рецептор GABA_A содержит несколько отдельных сайтов взаимодействия с другими классами лекарственных средств, которые модулируют GABA-ергические активности, включая небензодиазепиновые снотворные средства (например золпидем, залеплон, индиплон, зопиклон) (Sanger, *CNS Drugs* 18 (Suppl. 1):9-15, 2004), стероиды, пиктротоксин и барбитураты. Бензодиазепиновые и небензодиазепиновые сайты связывания в комплексе рецептора GABA_A не перекрываются с сайтами связывания GABA или других лекарственных средств (см., например Cooper, et al., *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 6th ed., pp. 145-148, Oxford University Press, New York, 1991). Электрофизиологические исследования указывают на то, что основным действием бензодиазепинов и небензодиазепинов является усиление GABA-ергического ингибирования нейронной возбудимости. Это является следствием потенцирования GABA-индуцированного притока хлорида в клетки и, следовательно, гиперполяризации мембран. Клинически важное аллостерическое модулирование рецепторов GABA бензодиазепинами и небензодиазепинами являлось областью интенсивных фармакологических открытий в последние годы. Известно, что агонисты, которые действуют на бензодиазепиновый сайт, проявляют анксиолитические, седативные и снотворные эффекты, тогда как соединения, которые действуют в качестве обратных агонистов на этом сайте, осуществляют анксиогенные, усиливающие познавательные способности и просудорожные эффекты (Dawson et al., *CNS Spectr.* 10:21-7, 2005).

Основные расстройства, при которых рецепторы GABA_A представляют собой важные терапевтические мишени, включают тревожные расстройства, когнитивные расстройства, эпилепсии, расстройства настроения, шизофрению, боль и нарушения сна. Известно, что модуляторы рецепторов GABA играют важную роль в процессе сна, и положительные аллостерические модуляторы рецепторов GABA_A широко применяют для стимуляции и поддержания сна при ряде первичных и вторичных нарушений сна (Sanger, *CNS Drugs*, 18 (Suppl. 1):9-15, 2004).

Хотя бензодиазепины имеют длительную историю фармацевтического применения в качестве анксиолитиков, эти соединения часто проявляют ряд нежелательных побочных эффектов. Они могут включать ухудшение познавательной способности, седативный эффект, атаксию, потенцирование эффектов этанола, повышенный риск ослаблений и тенденцию к толерантности и лекарственной зависимости. Важным аспектом этих действий является остаточный эффект в дневное время, результатом которого является ухудшение дневной активности. Поэтому ищут новые модуляторы рецепторов GABA с меньшими нежелательными побочными эффектами.

Индольные соединения, особенно родственные серотонину (5-гидрокситриптамину; 5-HT) и мелатонину (N-ацетил-6-метокситриптамину) обладают выраженными эффектами на ЦНС и, следовательно, воздействуют на сон, пробуждение, аппетит и настроение. Существует широкий ряд клинически релевантных областей, где, как было продемонстрировано, вовлечена мелатониновая система (Bubenik et al., *Biol. Signals Recept.* 7:195-219, 1998). Они включают регуляцию внутренней температуры тела (Strassman et al., *J. Appl. Physiol.* 71:2178-2182, 1991; Krauchi et al., *J. Appl. Physiol.* 83:134-9, 1997), иммунные ответы (Maestroni and Conti, *J. Neuroimmun.* 28:167-176 1990; Fraschini et al., *Acta Oncol.* 29:775-776, 1990; Guerrero and Reiter, *Endocr. Res.* 18:91-113, 1992), пубертатное развитие, овуляцию, сезонное воспроизведение, забрюшинную и эпидидимальную жировую клетчатку, а также уровни инсулина, лептина, гормона роста и грелина в плазме (Rasmussen et al., *Endocrinology* 140: 1009-12, 1999; Cramer et al., *Arszeneim-Forsch* 26:1076-1078,1976; Wright et al, *Clin. Endocrinol.* 24:375-382, 1986; Paccotti et al, *Chronobiologia* 15:279-288, 1988; Valcavi et al, *Clin. Endocrinol.* 39:139-199, 1993; Mustonen et al., *Endocrine* 16:43-6, 2001), кортизолные ритмы, глазное давление (Sampes et al. *Curr. Eye Res.* 7:649-653, 1988; Rhode et al., *Oph-*

thalmic Res. 25:10-15, 1993), кровяное давление (Scheer et al., Hypertension 43:192-7, 2004), метаболизм глюкозы, грелина, лептина и массу жировой ткани, выделение вазопрессина и мочи (Song et al., FASEB J. 11:93-100, 1997; Yasin et al., Brain Res. Bull. 39:1-5, 1997). В некоторых случаях в основе психиатрических расстройств могут лежать хронобиологические этиологии (например сезонное эффективное расстройство) и они являются определенными кандидатами на терапию мелатонином (Miller, Altern. Med. Rev. 10:5-13, 2005). Мелатонин также действует в качестве поглотителя свободных радикалов и антиоксиданта (Pooggeleretal., J. Pineal Res. 14:151-168, 1993).

Существуют очень убедительные доказательства того, что мелатонин специфично регулирует сон и пробуждение у людей. Мелатонин вводят для восстановления синхронизации циркадных ритмов, которые не совпадают по фазе с локальным фотопериодическим циклом. Например, расстройства сна/пробуждения, вызванные быстрым пересечением временных зон (нарушение суточного ритма организма), у пациентов с синдромом замедленной фазы сна (DSPS), работой по скользящему графику и полной слепотой, можно лечить мелатонином или аналогами мелатонина (см. патенты США №№ 4600723 и 4666086 авторов Short et al. и 5242941 авторов Lewy et al.). Кроме того, мелатонин обладает прямыми седативными/снотворными свойствами как у нормальных людей, так и у людей с бессонницей (например, Luboshizsky et al., Sleep Med. Rev. 2:191-202, 1998; патент США 5403851 авторов D'Orlando et al.). Показано, что нарушения сна у пожилых людей реагируют на лечение мелатонином (Garfinkel et al., Lancet 346:541-543, 1995; Pandi-Perumal et al., Exp. Gerontol. 40:911-25, 2005; патент США 5498423, Zisapel). Мелатонин и его аналоги уменьшают латентный период до засыпания у пациентов с бессонницей (Roth et al., Sleep, 28:303-7, 2005, Zhdanova et al., Clin. Pharmacol. Ther. 57:552-8, 1995) или депрессией (Papp et al, Neuropsychopharmacology 28:694-703, 2003) и, в частности, усиливают восстановительную ценность сна у пациентов с бессонницей, что приводит в результате к улучшенному дневному бодрствованию (Zisapel, патентная заявка PCT WO 03/015690).

Существует широкий спектр симптоматических реакций на лечение мелатонином при различных расстройствах. Они включают тревогу (Loiseu et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 2005), судороги (Munoz-Hoyos et al., J. Child. Neurol. 13:501-9, 1998), боль (Ray et al., Indian J. Med. Sci. 58:122-30, 2004), кластерную головную боль и мигрень (Peres, Cephalalgia 25:403-11, 2005), депрессию, манию и шизофрению (см. Dobocovich "Antidepressant Agents", патент США 5093352; Shamir et al., J. Clin. Psychopharmacol. 20:691-4, 2000), глаукому, старение, стресс (Armstrong and Redman, Med. Hypotheses 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays 14: 169-175, 1992), гипертензию (Scheer et al., Hypertension 43:192-7, 2004, Zisapel, патентная заявка США 10/169467), синдромы отмены лекарственных средств (Zisapel, патент США 6469044), остеопороз (Cardinali et al., J. Pineal Res. 34:81-7, 2003), различные виды рака (Gonzalez et al., Melanoma Res. 1:237-243, 1991; Lissom et al., Eur. J. Cancer 29A:185-189, 1993; Blask et al, Endocrine 27:179-88, 2005; патенты США 5196435, Clemens et al. и 5272141, Fraschini et al.), доброкачественные опухоли и пролиферативные заболевания, такие как доброкачественная гиперплазия простаты (BPH) (патент США 5750557 и европейский патент EP 0565296B, Zisapel), псориаз, контрацепцию и фертильность, преждевременное половое созревание, предменструальный синдром и гиперпролактинемию (Pevre et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1383-1388, 1978; Puny et al, Am. J. Psychiatry 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin. Endocrinol. Metab. 73:793-796, 1991; Bispink et al., J. Pineal Res. 8:97-106, 1990; Ca'gnacci et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 73:210-220, 1991; Voordouw et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 74:10-108, 1992; см. патенты США 4855305 и 4945103, Cohen et al. и 5272141, Fraschini et al.).

Мелатонин полезен для лечения и предупреждения нейродегенеративных расстройств (Skene et al., Brain Rev. 528:170-174, 1990; Feng et al, J. Pineal Res. 37:129-36, 2004), ишемического инсульта (Cho et al., Brain Research 755:335-338, 1997; Reiter et al, Exp. Biol. Med. 230:104-17, 2005), болезни Альцгеймера (Pappola et al., J. Neurosci. 17:1683-90, 1997; Feng and Zhang, Free Radio. Biol. Med. 37:1790-801, 2004) и синдрома внезапной детской смерти (SIDS) (патент США 5500225, Laudon et al.).

До настоящего времени идентифицировано три подтипа рецепторов мелатонина: MT-1, MT-2 и ди-гидроникотинамид-рибозид-хинон-редуктаза 2, которая иногда упоминается как MT-3 или мелатониновые рецепторы ML2 (Dubocovich et al., IUPHAR media, London, UK, 187-93, 1998; Maillet et al, FEBS Lett. 3:578-116-20, 2004). MT-1 локализован в ЦНС и в периферических органах, таких как почки и мочеполовые пути, тогда как MT-2 локализован, главным образом, в центральной нервной системе. Сайтам MT-3 (ML2) не приписываются никакие физиологические активности. Кроме того, мелатонин взаимодействует с внутриклеточными белками, такими как кальмодулин (Anton-Tay et al., J. Pineal Res. 24:35-42, 1998) и тубулин-ассоциированные белки (Cardinali et al., J. Pineal Res. 23:32-9, 1997). Паттерны удерживания радиоактивного мелатонина, инъектированного крысам, демонстрируют аккумуляцию мелатонина в головном мозге, гипофизе, легком, сердце, гонадах и вспомогательных половых органах (Withyachumnarnkul et al., Life Sci. 12:1575-65, 1986).

Понятно, что существует широкий ряд терапевтических применений мелатонина и его аналогов. Соответственно, остается интерес к установлению новых соединений, которые взаимодействуют с мелатонинергической системой, в качестве потенциальных терапевтических агентов (Zlotos, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 338:229-247, 2005). Эти соединения могут обеспечить большую продолжительность действия, избирательную локализацию и более высокую эффективность, чем мелатонин.

В настоящее время известно, что серотонин (5-НТ) модулирует многочисленные физиологические и поведенческие системы, что объясняет применение множество лекарственных средств на основе 5-НТ в качестве терапии при очень разных клинических состояниях. Существует широкий ряд терапевтических агентов, направленных на повышение или снижение функции 5-НТ в выбранных сайтах, при широком разнообразии клинических состояний. Анализы обмена 5-НТ в ЦНС и периферической ткани продемонстрировали, что изменения в метаболизме 5-НТ связаны с широким рядом клинических состояний, и было показано, что многие лекарственные средства, такие как антидепрессанты, антипсихотические и анксиолитические средства, изменяют функцию 5-НТ при некоторых расстройствах. Разработка и широко распространенное клиническое применение селективных ингибиторов обратного захвата 5-НТ (SSRI) и доклиническая дифференцировка многочисленных подтипов рецепторов 5-НТ и их взаимосвязей с системами внутриклеточных мессенджеров, а также разработка лекарственных средств, избирательно действующих на эти системы, катализировали взрыв новой научной информации в данной области. В настоящее время ясно, что системы 5-НТ крайне разнообразны, и что они вовлечены во множество психологических и поведенческих процессов. Напротив, разработка специфичных агонистов и антагонистов рецепторов 5-НТ привела к более специфично направленным терапевтическим вмешательствам, таким как применение агониста 5-НТ, суматриптана, при мигрени и кластерной головной боли, и антагониста 5-НТ₃, ондансетрона, при борьбе с тошнотой и рвотой.

Существует широкий ряд клинически релевантных областей, в которых продемонстрирована вовлеченность системы 5-НТ. Они включают регуляцию настроения, страха и тревоги, обучения и памяти, когнитивный контроль, регуляцию аппетита и питания, сна, половой функции, контроль побуждений, регуляцию поведения в процессе развития, старения и нейродегенерации, мотивации и вознаграждения, болевой чувствительности, рвоты, миоклонии, нейроэндокринную регуляцию, регуляцию циркадных ритмов, стрессовой реакции и карциноидного синдрома.

Существует широкий спектр симптоматических реакций на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI) при различных расстройствах. Повышенная доступность ряда SSRI для клинического применения привела к клиническим испытаниям для широкого ряда разных клинических состояний. В плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрированы положительные результаты лечения SSRI при: депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве (OCD), паническом расстройстве, предменструальном синдроме, нервной булимии, аутистическом расстройстве, диабетической невропатии и диабетическом ожирении. Широкий спектр разных клинических состояний, которые, по сообщениям, демонстрируют симптоматическую реакцию после лечения SSRI, включают большую депрессию, депрессию, вторичную по отношению к болезненному состоянию, депрессию после инсульта, дистимию, сезонное аффективное расстройство, OCD, паническое расстройство, социальную фобию, пограничное личностное расстройство, деперсонализационный синдром, синдром дисморфии тела, предменструальный синдром, послеродовые расстройства, нервную булимию, посттравматическое стрессовое расстройство, аутистическое расстройство, дефицит внимания, расстройство гиперактивности, синдром Туретта, трихотилломанию, онихофагию, синдром Прадера-Вилли, парафилии и половые аддикции, преждевременную эякуляцию, профилактику мигрени, диабетическую невропатию, болевые синдромы, ожирение, увеличение массы тела у курильщиков, алкоголизм, эмоциональную лабильность после черепно-мозговой травмы, бессоницу, патологическую ревность, хроническую шизофрению, аутодеструктивное поведение, артрит, феномен Рейно, фибромиалгию, синдром хронической усталости, синдром раздраженного кишечника, обморок при переводе тела из наклона в вертикальное положение, интенционную миоклонию и нейроэндокринную регуляцию.

Доклинические данные по 5-НТ указывают на то, что системы 5-НТ являются преимущественно модуляторными и что большинство эффектов 5-НТ взаимодействуют с текущим состоянием других вовлеченных нейротрансмиттерных систем. Нейроанатомия системы 5-НТ позволяет предположить, что вплоть до 60% или более высвобождаемого 5-НТ может не находиться в синапсах. Таким образом, не следует ожидать, что эффекты 5-НТ в высокой степени анатомически локализованы или демонстрируют свойства, связанные с системами, которые более прямо опосредуют нейротрансмиссию. Модуляторную природу 5-НТ-систем можно наблюдать на клиническом уровне через взаимодействия с другими нейротрансмиттерными системами. В поведении животных активность серотонинергических нейронов головного мозга тесно связана с циклом пробуждение-активация: самый высокий КПД нейронной сети во время активного пробуждения или возбуждения, промежуточный уровень разряда во время состояний покоя и медленного сна, и фактическое отсутствие во время быстрого сна. Некоторые соединения SSRI связаны с нежелательной потерей массы или избыточным увеличением массы, бессонницей и половой дисфункцией.

Широкая вовлеченность 5-НТ-систем в модулирование физиологических функций большого количества разных и важных биологических систем в сочетании с быстрым прогрессом молекулярно-биологического подхода в открытии новых подтипов рецепторов 5-НТ должны стимулировать повышенную исследовательскую активность, направленную на разработку клинически применимых модуляторов 5-НТ, которые могут быть наделены другими фармакологическими свойствами, в целях оптимизации параметров применения лекарственного средства для получения клинического эффекта.

Новые соединения, родственные мелатонину или серотонину и пиронам, но с фармакологическими или фармакокинетическими профилями, отличными от этих молекул, вероятно, являются важными новыми фармацевтическими агентами. Например, см. патент США 5403851, в котором раскрыто применение замещенных триптаминов, фенилалкиламинов и родственных соединений, с целью лечения ряда фармацевтических показаний, включая нарушения сна, эндокринные показания, расстройства иммунной системы и т. д. В патентной заявке PCT WO 87/00432 раскрыты композиции для лечения или предупреждения псориаза, которые содержат мелатонин или родственные соединения. В патенте США 5122535 раскрыто получение мелатонина и его аналогов для различных терапевтических целей, включая введение мелатонина в комбинации с азидотимидином для лечения СПИД. Аналоги мелатонина, основанные на биоизостерических свойствах нафталинового кольца и индольного кольца, раскрыты в J. Med. Chem. 1992, 35: 1484-1485, EP 662471 A2 950712, Depreux et al., WO 9529173 A1 951102, Ladlow et al., патентах США 5151446, Horn et al., 5194614, Adrieux et al. и 5276051, Lesieur et al. Мелатонин и его аналоги могут потенцировать эффекты модуляторов рецепторов GABA (Zisapel, патентная заявка США US20055175692, Zisapel, патент США 6469044).

Инсулинорезистентность и инсулиннезависимый диабет распространены у вплоть до 35% населения в зависимости от возраста и природы подгруппы. Только в США 16 миллионов человек страдают диабетом 2 типа и 13 миллионов страдают нарушенной толерантностью к глюкозе. В действительности диабет 2 типа достиг эпидемических показателей во всем мире. По оценкам, к 2025 году 300 миллионов человек будут страдать диабетом, большинство из которых будут проживать в Китае, Индии и США. В связи со старением и увеличением малоподвижного населения с ожирением и изменчивым нездоровым питанием, инсулинорезистентность также опасно возрастает (она является уже в два-три раза более распространенной, чем диабет 2 типа).

Инсулинорезистентность обычно встречается на ранней стадии развития диабета 2 типа. Измененный баланс в автономной нервной системе и в некоторых эндокринных и воспалительных биохимических путях может вносить вклад в развитие инсулинорезистентности. При диабете гипергликемия дополнительно обостряет как инсулинорезистентность, так и дисфункцию бета-клеток, но механизмы, вызывающие это явление, то есть глюкотоксичность, не полностью понятны. Инсулинорезистентность может быть продемонстрирована у здоровых родственников первой степени пациентов с диабетом 2 типа, которые также обладают высоким риском развития диабета 2 типа.

Гипергликемия натощак при диабете типа 2 существует при наличии гиперинсулинемии; это отражает наличие инсулинорезистентности в печени с результирующим гликогенолизом и глюконеогенезом. В дополнение к нарушенному подавлению инсулином продуцирования глюкозы в печени, снижение инсулин-опосредованного захвата глюкозы мышечными клетками вносит вклад (примерно 50%) в результирующую гипергликемию.

Толерантность к глюкозе понижается с возрастом в связи с: 1) повышенной инсулинорезистентностью клеточных рецепторов; 2) внутриклеточными пострецепторными нарушениями и 3) пониженной чувствительностью β -клеток островков Лангерганса к инсулину и глюкозе. Инсулинорезистентность при вторичной гиперинсулинемии и/или гипергликемией вносит вклад во многие расстройства, ассоциированные со старением, например гипертензию, ожирение, атеросклероз, аномалии липидного обмена, коагулопатии и хронические метаболические нарушения, включая диабет 2 типа. Инсулин является одним из важнейших анаболических гормонов в организме и является критическим для регуляции углеводного, липидного и белкового метаболизма. Инсулин секретируется из бета-клеток в эндокринной поджелудочной железе. Он действует посредством связывания с трансмембранным рецептором инсулина в клетках-мишенях, и это активирует тирозинкиназный домен во внутриклеточном участке рецептора, что приводит к фосфорилированию субстратов инсулиновых рецепторов (IRS). Это запускает каскад реакций передачи сигнала в клетке, приводящий к метаболическим эффектам. Основными тканями-мишенями метаболического действия инсулина являются мышцы, печень и жировая ткань. Инсулин стимулирует захват глюкозы в тканях, чувствительных к инсулину, главным образом в скелетных мышцах, и он ингибирует продуцирование глюкозы в печени и стимулирует запасаение гликогена в печени и скелетных мышцах. Он стимулирует доставку незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в жировую ткань, где они запасаются в виде триглицеридов, и происходит ингибирование липолиза в жировых клетках. Как правило, общий синтез белка усиливается.

Недавние исследования позволяют предположить, что высокая экспрессия цитокина фактора некроза опухоли- α (TNF- α) происходит в адипоцитах индивидуумов с ожирением, и что этот TNF- α вносит принципиальный вклад в инсулинорезистентность и, как следствие, диабет 2 типа при ожирении. TNF- α является важным регулятором процессов апоптоза и, таким образом, модулирует объем опухолевой, жировой и мышечной ткани. Он продуцируется не только иммунокомпетентными клетками, но также адипоцитами и мышечными клетками. Этот цитокин активирован, среди прочих состояний, при опухолях и при ожирении. Воздействуя на фосфорилирование IRS-1 и фосфатидилинозит-3-киназы (PI-3), изменяя резистентность через регуляцию синтеза чувствительного к инсулину переносчика глюкозы GLUT4, а также посредством вмешательства в передачу инсулинового сигнала (возможно через лептин) TNF- α

способствует инсулинорезистентности и анорексии.

Независимо от причины, инсулинорезистентность связана с широко распространенными негативными эффектами на состояние здоровья. Это верно даже тогда, когда толерантность к глюкозе лишь умеренно нарушена, но еще не находится в явном диабетическом интервале. Среди этих негативных эффектов значительной является предрасположенность к сосудистому заболеванию, поражающему крупные кровеносные сосуды, и связь с гипертензией и дислипидемией (повышенные триглицериды и пониженные HDL (липопротеины высокой плотности)). Действительно, данная комбинация 1) толерантности к глюкозе, 2) инсулинорезистентности, 3) гипертензии и 4) дислипидемии является достаточно распространенной, чтобы дать ей общее название синдрома X, синдрома инсулинорезистентности или синдрома Ривена. Клинически он характеризует сотни миллионов людей во всем мире.

Цели изобретения

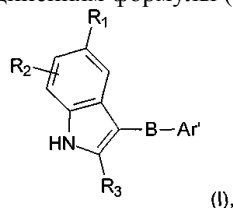
В свете приведенного выше описания пирониндолльные производные будут иметь терапевтическое применение для различных заболеваний и состояний, в частности ассоциированных с мелатонином, 5-HT, инсулином и нарушенной GABA-ергической регуляцией. Настоящее изобретение направлено на необходимость в терапевтически улучшенных соединениях по сравнению с теми, которые нацелены на модулирование только одного из этих классов. Такой агент, действующий в качестве агонистов/антагонистов рецепторов MT-1 и MT-2 или серотонина, с дополнительными свойствами модулирования рецептора GABA, может обеспечить новые лекарственные средства, обладающие, но не ограниченные, седативной эффективностью с дополнительными клиническими преимуществами, такими как улучшение сна, с полезными воздействиями на дневную активность. Благодаря такому уникальному способу действия эти агенты не должны проявлять типичных побочных эффектов, связанных с бензодиазепинами, таких как толерантность и симптомы отмены лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение направлено на потребность в новых мелатонинергических производных, действующих на инсулинорезистентность и диабет II типа.

Подразумевается, что полное содержание указанных выше патентов, патентных заявок и литературных статей включено в данное описание изобретения посредством ссылки.

Краткое изложение сущности изобретения

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



где -B- представляет собой -X-Y-Z-, где

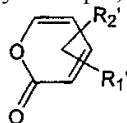
X представляет собой $-(CH_2)_n$ (где n равно 0-6), где алкильная группировка является линейной или разветвленной;

Y представляет собой -O-, -S-, >NH или отсутствует;

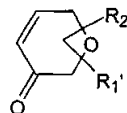
Z представляет собой $>C=O$, $>O$, $>COO$ или отсутствует;

где по меньшей мере один из X, Y и Z должен присутствовать;

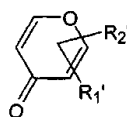
Ar' представляет собой кольцевую систему с альфа-, бета- или гамма-пионовым ядром:



или



или



где R_2 замещает индольное кольцо по любому доступному положению (включая N-положение), и каждый из $R_{1'}$ и $R_{2'}$ замещает кольцо Ar' по любому доступному положению, и где каждый из R_{1-3} и $R_{1'-2'}$ независимо представляет собой водород, галогено, галогено- C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкил, гидроксиг- C_{1-5} алкил, амин, C_{1-5} алкиламин, гидроксиг, тиол, C_{1-5} алкокси или карбокси;

где Ar' может быть связан с B по любому атому углерода в кольце Ar', не замещенному $R_{1'}$ или $R_{2'}$; или к их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру,

при условии, что соединение не является N-(5-ацетил-2-метил-4Н-пиран-4-он)-2-(1Н-индол-3-ил)этиламино.

Без предубеждения к большей части соединений по настоящему изобретению подгруппу предпочтительных в настоящем изобретении соединений определяют как соединения, где в формуле (I) X представляет собой $-(CH_2)_2-$, Y представляет собой $>NH$ или $>O$, Z представляет собой $>C=O$, R_1 представляет собой метокси, каждый из R_2 и R_3 представляет собой атом водорода, и либо (а) Ar' представляет собой гамма-пирон, связанный с Z в положении 2 пиринового кольца, R_1' представляет собой водород или гидроксигруппу в положении 5 пиринового кольца, и R_2' представляет собой атом водорода или карбоксигруппу в положении 6 гамма-пиринового кольца, либо (б) Ar' представляет собой альфа-пириновое кольцо, связанное с Z в положении 5 пиринового кольца, R_1' и R_2' каждый представляет собой водород в положениях 3, 4 или 6 пиринового кольца; либо их фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

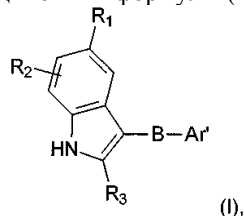
В объем настоящего изобретения также включены фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного вещества терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, а также любого стереоизомера, охватываемого формулой (I), в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами, эксципиентами или носителями, обычно используемыми в фармацевтических и ветеринарных композициях. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть адаптирована для введения людям и/или животным.

Соединения формулы (I) полезны для лечения и/или предупреждения и/или минимизации инсулинорезистентности и диабета II типа, гибели нейронов, ассоциированной с инсультом, ишемии, травмы центральной нервной системы (ЦНС), расстройств ЦНС, включая нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и синдром Дауна); лечения или предупреждения негативных последствий гиперстимуляции возбуждающих аминокислот; лечения или предупреждения психиатрических расстройств, эпилепсии и других конвульсивных расстройств, тревоги, нарушений сна, включая бессонницу, психиатрических заболеваний (например депрессии, психоза), хронической боли (аналгезии), глаукомы, цитомегаловирусного (CMV) ретинита и недержания мочи, и индукции анестезии, а также усиления познавательной способности, а также для предупреждения и лечения толерантности к опиатам и синдрома отмены.

Для дополнительного уточнения или объяснения состояний, которые, как рассмотрено здесь, могут поддаваться лечению путем введения настоящих соединений, такие состояния включают импотенцию; сердечно-сосудистые расстройства (включая гипертензию); нарушения свертывания крови; воспалительные расстройства; невропатию; хронобиологические расстройства (например, нарушение суточного ритма организма); расстройства циркадного ритма сна (такие как синдром задержки сна, проблемы, обусловленные работой по скользящему графику, и сезонные расстройства, например сезонное аффективное расстройство (SAD)); эндокринные показания (например, контрацепция и бесплодие, преждевременное половое созревание, предменструальный синдром, гиперпролактинемия и дефицит гормона роста); неопластические заболевания (включая рак и другие пролиферативные заболевания (доброкачественный и опухолевый рост простаты)); расстройства иммунной системы, включая СПИД; состояния, связанные со старением; офтальмологические заболевания; кластерную головную боль; мигрень; защиту кожи; стабилизацию диабета и нарушения, связанные с прибавлением массы (лептин, ожирение); обеспечение защиты кожи и помощь в разведении животных (например, регуляцию фертильности, полового созревания и цвета волосяного покрова).

Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



где B представляет собой $-X-Y-Z-$, где

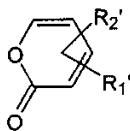
X представляет собой $-(CH_2)_n$ (где n равно 0-6), где алкильная группировка является линейной или разветвленной;

Y представляет собой $-O-$, $-S-$, $>NH$ или отсутствует;

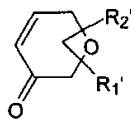
Z представляет собой $>C=O$, либо $>O$, либо $>COO$, либо отсутствует,

где по меньшей мере один из X, Y и Z должен присутствовать,

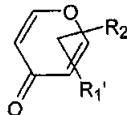
кольцевая система Ar' представляет собой альфа-, бета- или гамма-пириновое ядро:



или



или



где R_2 замещает индольную кольцевую систему по любому доступному положению (включая N-положение), и каждый из $R_{1,2'}$ замещает кольцевую систему Ar' по любому доступному положению, и где каждый из $R_{1,3}$ и $R_{1,2'}$ независимо представляет собой водород, галогено, галогено- C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, amino, C_{1-5} алкиламин, гидрокси, тиол, C_{1-5} алкокси или карбокси;

где Ar' может быть связан с В по любому атому углерода в кольце Ar' , не замещенному R_1' или R_2' ;

или к их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру,

при условии, что соединение не является N-(5-ацетил-2-метил-4Н-пиран-4-он)-2-(1Н-индол-3-ил)этиламин.

Также при использовании в данном описании изобретения подразумевают, что ссылка на неопределенное соединение, соль или стереоизомер формулы (I) охватывает "одно или более чем одно" такое соединение, соль или стереоизомер. Кроме того, подразумевается, что ссылка на "соединение" формулы (I), как в приведенном ниже обсуждении фармацевтических композиций, также включает соль или стереоизомер этого соединения.

В предпочтительном воплощении X представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n равно любому из 0-6 и предпочтительно любому из 1-6, Y представляет собой $>NH$ или $>O$, и Z представляет собой $>CO$.

Без предубеждения к большей части соединений по настоящему изобретению в предпочтительном воплощении соединений, определенных формулой (I), X представляет собой $-(CH_2)_2$, Y представляет собой $>NH$ или $>O$, Z представляет собой $>C=O$, R_1 представляет собой метокси, каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород, Ar' представляет собой гамма-пирон, связанный с Z в положении 2 пиранового кольца, R_1' представляет собой водород или гидроксигруппу в положении 5 пиранового кольца, и R_2' представляет собой водород или карбоксигруппу в положении 6 гамма-пиранового кольца; или их фармацевтически приемлемая соль или изомер. Во втором предпочтительном воплощении Ar' представляет собой альфа-пирановое кольцо, связанное с Z в положении 5 альфа-пиранового кольца, и R_1' и R_2' представляют собой атомы водорода; или их фармацевтически приемлемая соль или изомер.

В объем настоящего изобретения также включено изготовление композиций, содержащих соединения формулы (I), где эти композиции полезны в качестве лекарственных средств. Фармацевтические композиции содержат в качестве активного вещества терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, а также любого стереоизомера, охваченного формулой (I); вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами, эксципиентами или носителями, обычно используемыми в фармацевтических и ветеринарных композициях. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть адаптирована для введения людям и/или животным.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению предпочтительно характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

(1) она адаптирована для введения посредством перорального, парентерального (например посредством внутримышечной, внутривенной, внутривенной или подкожной инъекции или с помощью имплантата), назального, вагинального, ректального, сублингвального или местного путей введения и может быть приготовлена в виде лекарственных форм, пригодных для каждого из путей введения;

(2) она находится в стандартной лекарственной форме, где каждая стандартная доза содержит по меньшей мере одно соединение формулы (I) в количестве, которое находится в интервале от примерно 2,5 мкг до 25 мг/кг массы тела;

(3) она находится в композиции с пролонгированным высвобождением, где по меньшей мере одно соединение формулы (I) высвобождается с заданной регулируемой скоростью.

Композиции могут дополнительно характеризоваться тем, что их можно вводить отдельно, либо в комбинации, либо в сочетании с другими соединениями, которые известны в данной области техники как полезные для предупреждения и лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС) и метаболических расстройств, включающих, без ограничения ими, нейродегенеративные заболевания, нарушения

сна, инсулинорезистентность и диабет II типа.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), применяемые в настоящем изобретении, включают соли, которые могут быть, например, образованы путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, такой как соляная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота или серная кислота. Соли аминных групп могут включать соли четвертичного аммония, в которых атом азота амина несет алкильную, алкенильную, алкинильную или арилалкильную группу. Когда соединение несет кислотную группу, например группу карбоновой кислоты, в настоящем изобретении также рассмотрены их соли, предпочтительно нетоксичные фармацевтически приемлемые соли, такие как их натриевые, калийные и кальциевые соли.

Соединения формулы (I) можно вводить млекопитающим для лечения и/или предупреждения инсулинорезистентности и диабета II типа; гибели нейронов, ассоциированной с инсультом; ишемии; травмы центральной нервной системы (ЦНС); расстройств ЦНС, включая нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и синдром Дауна); негативных последствий гиперстимуляции возбуждающих аминокислот; психиатрических заболеваний; эпилепсии и других конвульсивных расстройств; тревоги; расстройств сна, включая бессонницу; психиатрических заболеваний (например, депрессии, психоза); хронической боли (аналгезия); глаукомы; цитомегаловирусного (CMV) ретинита; недержания мочи; и толерантности к опиатам и синдромов отмены. Эти соединения можно также вводить для индукции анестезии, а также для усиления познавательной способности.

Кроме того, соединения по изобретению можно вводить млекопитающему для лечения и/или предупреждения импотенции, сердечно-сосудистых расстройств (включая гипертензию, нарушения свертывания крови); воспалительных расстройств; невропатии; хронобиологических расстройств (например, нарушения суточного ритма организма); расстройств циркадного ритма сна (таких как синдром задержки сна, проблемы, обусловленные работой по скользящему графику, и сезонные расстройства, например сезонное аффективное расстройство (SAD)); эндокринных показаний (например, контрацепции, бесплодия, преждевременного полового созревания, предменструального синдрома, гиперпролактинемии и дефицита гормона роста); неопластических заболеваний (включая рак и другие пролиферативные заболевания (доброкачественный и опухолевый рост простаты)); расстройств иммунной системы, включая СПИД; состояний, связанных со старением; офтальмологических заболеваний; кластерной головной боли; мигрени; нарушений, связанных с прибавлением массы (лептин, ожирение); обеспечения защиты кожи и в качестве вспомогательного средства при разведении животных (например, регуляции фертильности, полового созревания и цвета волосяного покрова).

При использовании в данном описании изобретения "для лечения" означает для излечения или облегчения расстройства или состояния или для облегчения по меньшей мере одного симптома заболевания, расстройства или состояния.

В предпочтительных воплощениях заболевание или расстройство является таким, которым страдают люди, и соединения по изобретению вводят людям.

Соединения по изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими агентами, известными как полезные в лечении заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению. При использовании в данном описании изобретения, "в комбинации" означает, что соединение формулы (I) и другой агент можно вводить совместно, либо при сочетанной терапии, либо в фиксированной физической комбинации, либо их можно вводить в отдельные моменты времени, но так, чтобы они дополняли друг друга.

В предпочтительном воплощении соединения формулы (I) можно вводить для изменения циркадных ритмов, либо для улучшения качества сна, либо для лечения или предупреждения расстройств сна или нарушений сна у млекопитающего, в частности у человека. Кроме того, соединения формулы (I) можно вводить для увеличения эффективности сна и для того, чтобы способствовать поддержанию сна. Расстройства сна и нарушения сна, которые можно лечить или предупреждать посредством введения соединений формулы (I), включают проблемы со сном, ассоциированные с бессонницей, гиперсомнией, остановкой дыхания во сне, нарколепсией, ночной миоклонией, прерываниями REM-сна, нарушением суточного ритма организма, нарушениями сна у людей, работающих по скользящему графику, дисомниями, ночными кошмарами, бессонницей, ассоциированной с депрессией или с эмоциональными расстройствами настроения, а также хождение во сне и энурез, а также расстройства сна, которые сопровождают старение, состояния, связанные с циркадной ритмичностью, психические и физические расстройства, связанные с путешествием через часовые пояса и с изменением режимов скользящего графика, либо синдромы, такие как фибромиалгия, которая проявляется невозможностью заснуть и болью в мышцах или остановкой дыхания во сне, связанной с дыхательной недостаточностью во сне.

При лечении или предупреждении вышеописанных состояний, широко определяемых как нарушения циркадного ритма или расстройства сна, соединения формулы (I) можно вводить отдельно или в комбинации с другими соединениями, известными в данной области техники как полезные для повышения качества сна и предупреждения и лечения расстройств сна и нарушений сна, включающими, напри-

мер, седативные, снотворные, анксиолитические, антипсихотические, успокаивающие агенты, второстепенные транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонин, бензодиазепины, барбитураты, антагонисты 5НТ-2 и тому подобное, такие как: адиназол, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амитриптилин, амобарбитал, амиксапин, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, буспирон, бутабарбитал, буталбитал, капурид, карбоклорал, хлоралбетаин, хлоралгидрат, хлордiazепоксид, кломипрамин, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапин, ципразепам, десипрамин, декскламо, diaзепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксефин, эстазолам, эсциталопрам, этхлорвинол, этотимид, фенобам, флунизепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фосазепам, габоксадол, глутетимид, халазепам, гидроксизин, имипрамин, индиплон, литий, лоразепам, лорметазепам, мапротилин, мефлоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мефобамат, метаквалон, мидафлу, мидазолам, нефазодон, нисобамат, нитразепам, нортриптилин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропифол, протриптилин, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, темазепам, тиоридазин, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, валпроат, венлафаксин, залеплон, золазепам, золпидем, зопиклон и их соли, а также их комбинации и тому подобное.

Комбинации одного или более чем одного из этих известных терапевтических агентов с соединением формулы (I) будут обеспечивать дополнительные, комплементарные и часто синергические эффекты по усилению желательных свойств известного терапевтического агента.

Соединение формулы (I) отдельно или в комбинации с одним из вышеупомянутых известных терапевтических агентов дополнительно можно вводить в комбинации с физическими методами лечения, такими как фототерапия (как описано в патентах США 5447527 и 5562719, оба из которых включены в данное описание изобретения посредством ссылки).

В другом воплощении соединения формулы (I) можно вводить в комбинации с противодиабетическим агентом, таким как инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды (такие как метформин), ингибиторы альфа-глюкозидазы (такие как акарбоза), агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма (PPAR-гамма), такие как триазолидиндионы, включая пиоглитазон и розиглитазон, агенты, снижающие холестерин, такие как ингибиторы HMG-CoA редуктазы (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, ривастатин, итавастатин и другие статины), секвестранты (колестирамин, колестипол и диалкиламиноалкильные производные сшитого декстрана), никотиновый спирт, никотиновая кислота или ее соль, агонисты PPAR-альфа (гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат и безафибрат), пробукол, агонисты PPAR-альфа/гамма, такие как KRP-297, агенты против ожирения, такие как фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентирамин, субитрамин, орлистат, ингибиторы нейротропного Y5, агонисты бета-адренергических рецепторов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы РТР-1В.

Когда соединение формулы (I) вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом, таким как противодиабетический агент или агент для лечения расстройства сна или нарушения циркадного ритма, соединение формулы (I) и известный терапевтический агент можно вводить независимо в суточной дозировке, которая находится в интервале от одной сотой доли до однократного уровня дозировки, которые эффективны, когда эти соединения вводят сами по себе.

Композиции соединений формулы (I) можно готовить в фармацевтической композиции, пригодной для перорального, парентерального (например, внутримышечной, внутривенной, внутривенной или подкожной инъекции или с помощью имплантата), назального, вагинального, ректального, сублингвального или местного путей введения. Композиции могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый разбавитель, консервант, солюбилизатор, эмульгатор, адъювант, эксципиент и/или носитель.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как в обычной практике, дополнительные вещества, иные, чем инертные разбавители, например смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Иллюстративными адъювантами, которые можно включать в таблетки, капсулы и тому подобное, являются следующие: связующий агент, такой как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиент, такой как микрокристаллическая целлюлоза; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, клейстеризованный крахмал, альгиновая кислота и подобное; смазывающий агент, такой как стеарат магния; подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин; корригент, такой как мятный, масло гаультерии или вишневым. В случае капсул, таблеток и пилюль эти лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Когда стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к вышеуказанным веществам, жидкий носитель, такой как жирное масло. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве покрытий или для того, чтобы по-иному модифицировать физическую форму стандартной дозы. Таблетки и пилюли можно, кроме того, изготовить с энтеросолюбильными покрытиями, и таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром, либо тем и другим вместе.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, широко используемые в данной области техники, такие как вода. Кроме таких инертных разбавителей, эти композиции могут также включать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, а также подсластители, корригенты и ароматизирующие агенты. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и корригент, такой как вишневый или апельсиновый корригент.

Композиции по данному изобретению для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Стерильные композиции для инъекций можно приготовить в виде препарата в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой путем растворения или суспендирования активного вещества в носителе, таком как вода для инъекций, натуральное растительное масло, такое как кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло и т. д., или в синтетическом жировом носителе, таком как этилолеат или тому подобное. По мере необходимости могут быть включены буферы, консерванты, антиоксиданты и тому подобное. Примерами неводных растворителей или носителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Такие лекарственные формы могут также содержать адъюванты, такие как консервирующие, увлажняющие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Их можно стерилизовать, например путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, путем включения стерилизующих агентов в композиции, путем облучения композиций или путем нагревания композиций. Их также можно готовить в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут содержать, в дополнение к активному веществу, эксципиенты, такие как масло какао или воск для суппозитория. Композиции для назального или сублингвального введения также готовят со стандартными эксципиентами, хорошо известными в данной области техники.

Дозировка активного агента в композициях по данному изобретению может варьироваться при условии введения терапевтического количества. Желательно активный агент вводить пациенту (человеку или животному), нуждающемуся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Выбранная доза зависит от природы и тяжести заболевания или расстройства, подлежащего лечению, от желаемого терапевтического эффекта, от пути введения и от продолжительности лечения. Величина дозировки может также варьироваться в зависимости от массы пациента и от других факторов. Например, эффект соединения формулы (I), который индуцирует сдвиг фазы в центральном циркадном ритмоводителе может зависеть как от окружающего, так и от циркадного времени введения. Одно и то же соединение может вызывать опережение фазы, задержку фазы или оказывать незначительный эффект на конкретный циркадный ритм в зависимости от циркадного времени введения. Доза будет варьироваться от пациента к пациенту в зависимости от природы и тяжести заболевания, массы пациента, специальных диет, которые соблюдает пациент, сопутствующего лечения, биодоступности соединения при введении и других факторов, которые должны знать специалисты в данной области техники.

При лечении состояния в соответствии с настоящим изобретением подходящий уровень суточной дозы должен, как правило, составлять от примерно 2,5 мкг до 25 мг на кг массы тела пациента. Суточное количество дозы можно вводить в однократной дозе или в многократных дозах в сутки. Предпочтительно уровень дозы должен составлять от примерно 2,5 мкг до примерно 20 мг/кг массы тела пациента; более предпочтительно от примерно 2,5 мкг до примерно 10 мг/кг массы тела пациента. Например, для достижения эффекта сдвига фазы циркадного ритма, переустановки внутренних циркадных часов, укорочения времени повторной выработки циркадных ритмов, облегчения расстройства циркадных ритмов или повышения качества сна подходящий уровень дозы составляет от примерно 2,5 мкг до 25 мг/кг массы тела пациента, предпочтительно от примерно 2,5 мкг до 20 мг/кг массы тела пациента и, в частности, от примерно 2,5 мкг до 10 мг/кг массы тела пациента. У более крупных млекопитающих, например у людей, типичная рекомендуемая суточная доза для перорального введения составляет от примерно 0,2 до примерно 1000 мг. Предпочтительно суточная пероральная доза находится в интервале от примерно 0,5 до примерно 50 мг, и более предпочтительно в интервале от примерно 2,5 до примерно 20 мг. При использовании композиции для инъекционного или местного введения предпочтительный уровень дозы составляет от примерно 2,5 мкг до 5 мг/кг массы тела пациента, и, в частности, от примерно 2,5 мкг до 1 мг/кг массы тела пациента. У крупных млекопитающих, например у людей, типичная рекомендуемая доза составляет от примерно 100 мкг до 100 мг в.в (внутривенно). Соединение можно вводить в режиме от одного до нескольких раз в сутки, например от 1 до 4 раз в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

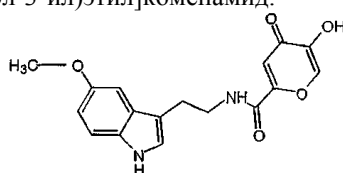
Композиции по данному изобретению могут находиться в форме немедленного высвобождения или, где это целесообразно, например для твердых композиций для перорального введения, могут находиться в формах с пролонгированным высвобождением. Композиции с пролонгированным высвобождением

нием включают композиции с отсроченным, замедленным, импульсным или регулируемым высвобождением. Подходящие композиции с пролонгированным высвобождением, полезные для целей настоящего изобретения, включают типы композиций, описанные в патентах США 6106864; 7053122 и 7118762, включенных в данное описание изобретения посредством ссылки. Подробное описание других типов подходящих технологий высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти, например, в Verma, R. and S. Garg, *Pharmaceutical Technology On-Line*, 25(2), 1-14 (2001), также включенной в данное описание изобретения посредством ссылки.

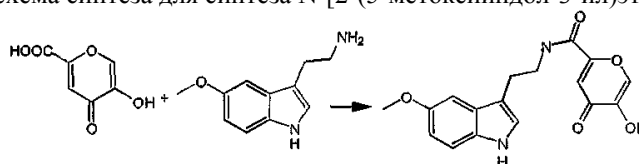
Период времени, в течение которого из композиции с пролонгированным высвобождением высвобождается соединение, варьируется в зависимости от показания и от целевых терапевтических уровней. Для бессонницы, например, желательно ограничить фармакологические эффекты соединения, вводимого в ночное время, например примерно 8 часами. Для противодиабетического лечения желательно, чтобы соединение обладало непрерывным эффектом, например 12-часовой эффективностью, при введении композиции дважды в сутки, утром и вечером.

Изобретение проиллюстрировано приведенными ниже Примерами. Приведенные ниже Примеры следует понимать только как иллюстративные, и они никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1. N-[2-(5-Метоксииндол-3-ил)этил]коленамид.



Реакционная схема синтеза для синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коленамида



Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коленамида.

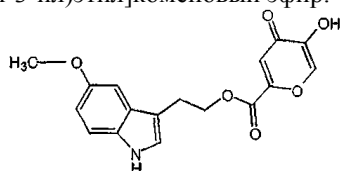
В атмосфере аргона в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу загружали коленовую кислоту (560 мг, 1 экв.) и 5-метокситриптамин (750 мг, 1,1 экв.), растворенный в DMF (20 мл), и доводили до 0°C при помощи ледяной бани. Затем добавляли HOBT (1-гидроксибензотриазола моногидрат, 535 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (760 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (1,25 мл, 2,5 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0°C, а затем оставляли взаимодействовать в течение 48 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду (25 мл), и смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном (6 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли посредством выпаривания на роторном испарителе. Неочищенный компонент хроматографировали на колонке с силикагелем путем элюирования смесью дихлорметан/метанол 95/5. Продукт выделяли в виде густого масла, которое отгоняли три раза с диэтиловым эфиром с образованием коричневого твердого вещества (выход 180 мг, 15%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коленамида.

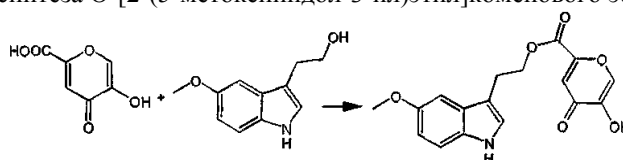
MS (ESI POS (ионизация электрораспылением, режим анализа положительных ионов)): 329 (M + H), 351 (M + Na), 392 (M + Na + CH₃CN) ВЭЖХ анализ: 97%.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц) δ 3.06 (t, J=6,7 Гц, 2H, CH₂CH₂NH), 3.76-3.79 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.84 (s, 3H OCH₃), 6.32 (br s, 1H, OH), 6.76 (br s, 1H, CH₂CH₂NH), 6.9 (dd, J₁=2.3 Гц, J₂= 8,8 Гц, 1H ароматический H), 7.04 (d, J= 2,3 Гц, 1H, ароматический H), 7.06 (d, J=2,3 Гц, 1H, ароматический H), 7.27 (s, 1H, CH), 7.29 (d, J=8,8 Гц, 1H, ароматический H), 7.73 (s, 1H, CH), 7.96 (br s, 1H, NH).

Пример 2. O-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коленовый эфир.



Реакционная схема синтеза O-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коленового эфира.



В атмосфере аргона в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу загружали коленовую кислоту (300

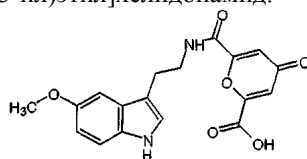
мг, 1 экв.) и 5-метокситриптофол (365 мг, 1 экв.), растворенный в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10/5 мл, соответственно). Затем добавляли DDC (дициклогексилкарбодиимид, 435 мг, 1,1 экв.) и DMAP (4-диметиламинопиридин, 45 мг, 0,2 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. После перемешивания этой смеси в течение 16 ч при комнатной температуре образовавшийся белый осадок отбрасывали посредством фильтрации через воронку Бюхнера. Из прозрачного фильтрата растворитель удаляли посредством выпаривания на ротаторном испарителе. Затем неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя 250 мл CH_2Cl_2 , а затем смесью дихлорметан/метанол 97/3. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, и полученное в результате твердое вещество перекристаллизовали из смеси циклогексан/этилацетат. Чистый O-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменовый эфир был получен в виде светло-желтого твердого вещества (250 мг, выход 40%).

Экспериментальные данные для O-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменового эфира.

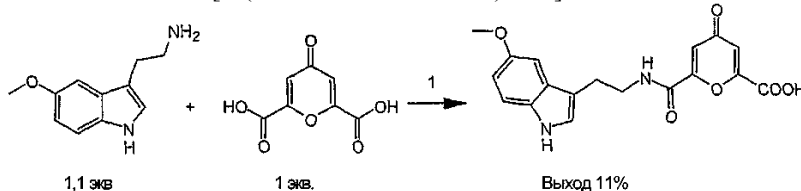
MS (ESI POS): 330 (M + H), 352 (M + Na), 393 (M + Na + CH_3CN), ВЭЖХ анализ: 97%.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц) δ 3.18-3.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.60-4.64 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.40 (br s, 1H, OH), 6.88 (dd, $J_1=2,2$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H, ароматический H), 7.06-7.08 (m, 2H, ароматический H + CH), 7.22 (s, 1H, ароматический H), 7.25-7.28 (m, 1H, ароматический H), 7.96-8.0 (s + br s, 2H, NH + CH).

Пример 3. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамид.



Реакционная схема синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида.



1) DMF, HOBT 1,1 экв., EDC 1,1 экв., NEt_3 2,5 экв., к.т. (комнатная температура), 24 ч.

Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида.

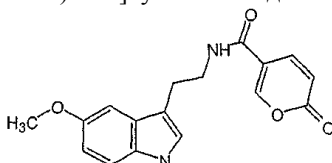
В 100 мл четырехгорлой круглодонной колбе, находящейся в атмосфере аргона, 5-метокситриптамин (350 мг, 1,1 экв.) растворяли в 10 мл DMF. При перемешивании на магнитной мешалке добавляли хелидоновую кислоту (310 мг, 1,1 экв.). Полученный в результате раствор доводили до 0°C при помощи ледяной бани, а затем добавляли HOBT (1-гидроксисбензотриазола моногидрат, 250 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, 350 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (0,6 мл, 2,5 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь оставляли перемешиваться в течение еще 15 мин при 0°C , а затем оставляли взаимодействовать в течение 48 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ-МС. Выпавшие в осадок вещества удаляли фильтрацией. К фильтрату добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли посредством выпаривания на ротаторном испарителе. Затем неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя сначала смесью дихлорметан/этанол 8/2. После элюирования побочного продукта полярность элюента повышали (дихлорметан/этанол 1/1), и продукт выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества (70 мг, выход 11%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида.

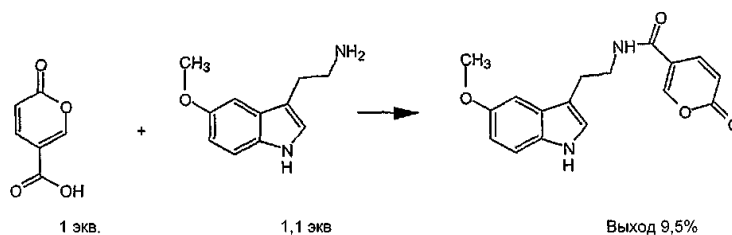
MS (ESI POS): 357 (M + H), 374 (M + Na), 398 (M + H + CH_3CN), ВЭЖХ анализ: 97%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц) δ 2.91 (t, $J=7,5$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.50-3.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.64-6.71 (m, 3H), 7.07 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H, NH), 8.92 (br t, $J=5,8$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 10.62 (br s, 1H, COOH).

Пример 4. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид.



Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида.



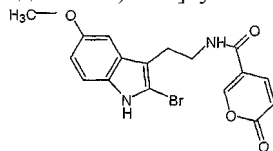
В атмосфере аргона в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу загружали кумалиновую кислоту (600 мг, 1 экв.) и 5-метокситриптамиин (900 мг, 1,1 экв.), растворенный в DMF (25 мл), и доводили до 0°C при помощи ледяной бани. Затем добавляли HOBt (1-гидроксibenзотриазола моногидрат, 640 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, 900 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (1,5 мл, 2,5 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0°C, а затем оставляли взаимодействовать в течение 48 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ-МС. Затем добавляли воду (40 мл), и смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном (6×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли посредством выпаривания на роторном испарителе. Затем неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5, и выделяли продукт (130 мг, выход 9,5%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида.

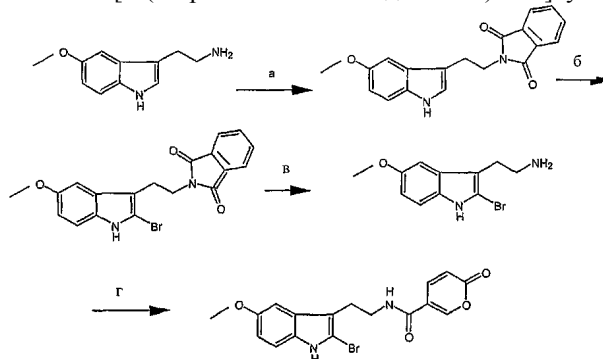
MS (ESI POS): 313 (M + H), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH₃CN). ВЭЖХ анализ: 95%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 3.09 (t, J=6,1 Гц, 2H, CH₂CH₂NH), 3.70-3.74 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.58 (d, J=8,8 Гц, 1H, CH), 6.88-7.04 (m, 5H, 4 ароматический H + 1 CH), 7.29 (d, J=8,8 Гц, 1H, CH), 8.03 (br s, 1H, NH), 9.65 (br s, 1H, CH₂CH₂NH).

Пример 5. N-[2-(2-бром-5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид.



Реакционная схема синтеза N-[2-(2-бром-5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида



а) фталевый ангидрид, ТЕА (триэтиламин), толуол, кипячение с обратным холодильником, в течение ночи; б) пиридиния трибромид, THF (тетрагидрофуран)/хлороформ, -10°C, 30 мин; в) метиламин, EtOH, к.т., 3 ч; г) кумалиновой кислоты, NMM (4-метилморфолин), TBUTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторборат), DMF, к.т., 5 ч.

а. 5-Метокситриптамиин и фталевый ангидрид кипятили с обратным холодильником в толуоле в течение 16 ч. В результате концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении получили неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б. Неочищенный фталоилтриптамиин растворяли в THF:CHCl₃ (1:1), и полученный в результате раствор охлаждали до -10°C, а затем обрабатывали пиридиния бромидом пербромидом. Реакцию контролировали посредством ТСХ и оставляли нагреваться до комнатной температуры; добавляли CH₂Cl₂. Раствор промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃, и водные слои экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

в. Группу фталимида удаляли посредством обработки водного метиламина в этаноле при комнатной температуре.

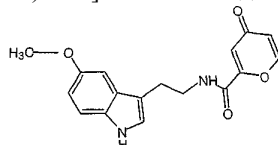
г. N-метилморфолин добавляли к раствору кумалиновой кислоты в диметилформамиде с последующим добавлением 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторбората (TBUTU) в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси в течение 20 мин при комнатной температуре медленно добавляли 5-метокситриптамиин, и смесь перемешивали в течение 5 ч. DMF из реакционной

смеси удаляли в высоком вакууме. Твердый продукт растворяли в CH_2Cl_2 , и полученную в результате органическую фракцию промывали 0,2 н. HCl , 0,2 н. NaHCO_3 и водой, а затем сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией.

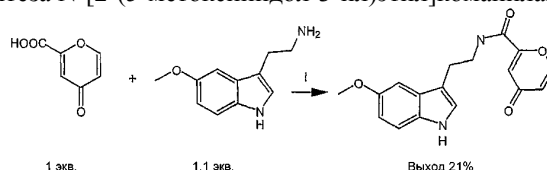
Экспериментальные данные для N-[2-(2-бром-5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 10.00 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, ароматический COOCH), 7.06 (t, 1H, J=9 Гц, CONH), 6.78-6.67 (m, 4H, ароматический H), 5.41 (d, 1H, J=9,6 Гц, ароматический COCH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (q, 2H, J=6,24 Гц), 2.87 (t, 2H, J=6,3 Гц).

Пример 6. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида.



Реакционная схема синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида.



1. DMF, HOBT 1,1 экв., EDC 1,1 экв., NEt_3 , 2,5 экв., к.т. 6 ч.

Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида.

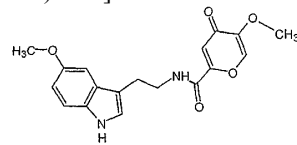
В атмосфере аргона в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу загружали комановую кислоту (500 мг, 1 экв.) и 5-метокситриптамиин (760 мг, 1,1 экв.), растворенный в DMF (25 мл), и доводили до 0°C при помощи ледяной бани. Затем добавляли HOBT (1-гидроксибензотриазола моногидрат, 530 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, 750 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (1,25 мл, 2,5 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0°C, а затем оставляли взаимодействовать в течение 6 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ-МС. Затем добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли посредством выпаривания на роторном испарителе. Затем неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем путем элюирования дихлорметаном/метанолом 95/5. Продукт выделяли в виде ярко-желтого твердого вещества (235 мг, выход 21%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида.

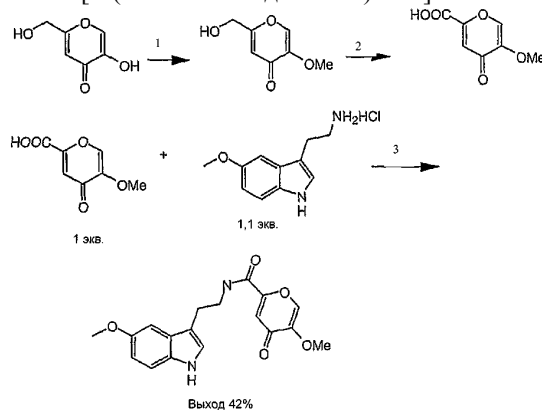
MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H₂O), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH₃CN). ВЭЖХ анализ: 98%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 2.88-2.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.48-3.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.42 (dd, $J_1=2,3$ Гц, $J_2=5,9$ Гц, 1H, CH=CH), 6.71 (dd, $J_1=2,1$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H, ароматический H), 6.78 (d, J=2,3 Гц, 1H, ароматический H), 7.04 (d, J=2,3 Гц, 1H, CH), 7.13 (d, J=2,1 Гц, 1H, ароматический H), 7.22 (d, J=8,8 Гц, 1H, ароматический H), 8.21 (d, J=5,9 Гц, 1H, CH=CH-CO), 9.04 (br t, J=5,8 Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 10.65 (brs, 1H, NH).

Пример 7. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикумениамаид.



Реакционная схема синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикумениамаида



1) CH_3I 2,2 экв., CH_3ONa 1,1 экв., CH_3OH , к.т. 72 ч.
 2) MnO_2 16 экв., CH_3OH , кипячение с обратным холодильником, 1,5 ч; Ag_2O 1 экв., H_2O , NaOH 1 н., к.т.,

3) HOBT 1,1 экв., EDC 1,1 экв., NEt_3 5 экв., к.т., 16 ч.

Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида.

1. В 250 мл четырехгорлой круглодонной колбе, поддерживаемой в атмосфере аргона, 3,2 г койевой кислоты (1 экв.) растворяли в 80 мл метанола. Затем одной порцией добавляли метилат натрия в метанольном растворе (4,6 мл, 1,1 экв.; Fluka, 5,4 М) при перемешивании на магнитной мешалке. Через 15 мин к нему добавляли по каплям раствор 2,95 мл (1,1 экв.) метилиодида в 10 мл CH_3OH , и полученный раствор оставляли взаимодействовать при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (дихлорметан/метанол 9/1 в качестве элюента). Через 7 ч превращение составляло примерно 50%, поэтому добавляли еще 1,1 эквивалента CH_3I (2,95 мл в 10 мл CH_3OH). Затем реакционная смесь реагировала при перемешивании при комнатной температуре в течение еще 65 ч, после чего добавляли воду (400 мл). Раствор концентрировали до остаточного объема примерно 25-30 мл и оставляли при 4°C в течение 14 ч. Полученный в результате осадок собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 50°C. 2-Гидроксиметил-5-метокси-4-пиранон выделяли в виде желтого кристаллического твердого вещества (2,2 г, выход 63%).

2. В 250 мл круглодонной колбе 2-гидроксиметил-5-метокси-4-пиранон (2,2 г, 1 экв.) растворяли в 85 мл метанола и добавляли 19,6 г активного диоксида марганца (16 экв.). Эту реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Нерастворимую часть отфильтровывали, и остаточный раствор-фильтрат концентрировали примерно до одной трети от исходного объема. К этому раствору добавляли 30 мл воды, 10 мл NaOH 1 н. и 3,3 г оксида серебра (1 экв.). Полученная в результате смесь реагировала в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем ее фильтровали через слой целлита для удаления солей. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления из него метанола, а затем промывали дихлорметаном. Затем к водорастворимой фазе добавляли HCl 2 н. (12 мл) с образованием осадка, который собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 50°C. 5-Метокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоновая кислота была получена в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход 50%).

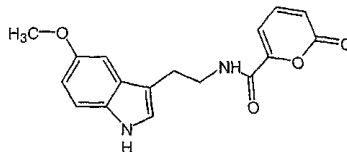
2. В атмосфере аргона в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу загружали 5-метокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоновую кислоту (340 мг, 1 экв.) и 5-метокситриптамина гидрохлорид (500 мг, 1,1 экв.), растворенный в DMF (15 мл), и доводили до 0°C при помощи ледяной бани. HOBT (1-гидроксibenзо-триазола моногидрат, 300 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, 425 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (0,98 мл, 3,5 экв.) добавляли при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0°C, а затем оставляли взаимодействовать в течение 16 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ-МС. Затем добавляли воду (25 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Через некоторое время суспензия оказалась в объединенных органических фазах. Затем образовавшееся таким образом твердое вещество собирали фильтрацией, промывали дихлорметаном и сушили при 50°C. Этот продукт выделяли в виде белого твердого вещества (210 мг). Из фильтрата растворитель удаляли посредством выпаривания на ротационном испарителе. Полученный в результате твердый остаток растирали со смесью дихлорметан/петролейный эфир и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали с получением дополнительного количества N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида (70 мг, выход 42%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида.

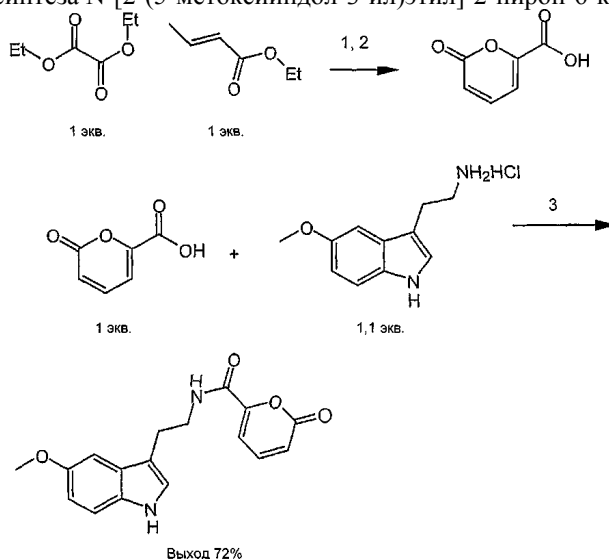
MS (ESI POS): 343 (M + H), 365 (M + Na), 406 (M + Na + CH_3CN). ВЭЖХ анализ: 98%

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 2.87-2.91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.47-3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.70 (dd, $J_1=2,2$ Гц, $J_2=8,8$ Гц, 1H, ароматический H), 6.83 (s, 1H, CH), 7.03 (d, $J=2,8$ Гц, 1H, ароматический H), 7.12 (d, $J=2,2$ Гц, 1H, ароматический H), 7.21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H, ароматический H), 8.12 (s, 1H, CH), 9.02 (brt, $J=5,7$ Гц, 1H, $\text{CH}_7\text{CH}_2\text{NH}$), 10.64 (br s, 1H, NH).

Пример 8. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пиран-6-карбоксамид.



Реакционная схема синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксамида



1. KOEt 0,998 экв., толуол, к.т., 18 ч; H₂O/HCl 37 %, к.т., 30 мин.

2. HCl 37%, 100°C, 6 ч.

3. DME, HOBT 1,1 экв., EDC 1,1 экв., Py 2,2 экв., NEt₃ 1,4 экв., к.т., 3.

Общая методика синтеза N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксамида.

Стадия 1 и 2. В 100 мл четырехгорлой круглодонной колбе, поддерживаемой в атмосфере аргона, 5,0 г диэтилоксалата (1 экв.) растворяли в 35 мл сухого толуола. Затем добавляли этилат калия (2,9 г, 0,998 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке малыми порциями. Внутренняя температура достигала 40°C, и исходная суспензия медленно превращалась в оранжевый раствор. Через 2 ч этот раствор доводили до 0°C при помощи ледяной бани, и добавляли по каплям этилкротонат (4,3 мл, 1 экв.) за 10 минут. Через 15 минут после окончания добавления наблюдалось образование желтого осадка калийной соли 2,4-гексадиен-5-гидрокси-1,6-диоата. Суспензию оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали, и полученный желтый осадок промывали циклогексаном и диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при 50°C с получением 4,9 г желтого твердого вещества. Затем это вещество растворяли в 70 мл воды, к которой добавляли 5 мл 37% HCl. Через несколько минут образовался желтый осадок. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, а затем перемешивали при 4°C в течение ночи. Промежуточный диэтил-2,4-гексадиен-5-гидрокси-1,6-диоат собирали фильтрацией и промывали водой.

Полученный таким способом неочищенный эфир нагревали при 100°C с 6 мл концентрированной соляной кислоты. Исходная суспензия превращалась в раствор, когда температура достигала 60°C. Через час начиналось образование желтого твердого вещества. Через 6 ч суспензию охлаждали, и пионовую кислоту отфильтровывали. Объем фильтрата уменьшали выпариванием; полученный в результате маточный раствор охлаждали и добавляли диэтиловый эфир с целью осаждения дополнительного количества кислоты, которую затем выделяли фильтрацией.

2-Пирон-6-карбоновую кислоту получали всю сразу в виде бледно-желтого твердого вещества (1,5 г, выход 31%).

Стадия 3. В 100 мл трехгорлой круглодонной колбе, поддерживаемой в атмосфере аргона, 5-метокситриптамина гидрохлорид (430 мг, 1,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (DME, 15 мл). Добавляли пиридин (0,34 мл, 2,2 экв.), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 2-пирон-6-карбоновую кислоту (250 мг, 1 экв.), и внутреннюю температуру доводили до 0°C при помощи ледяной бани. Затем добавляли HOBT (1-гидроксибензотриазола моногидрат, 260 мг, 1,1 экв.), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, 370 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (0,34 мл, 1,4 экв.) при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0°C, и затем оставляли взаимодействовать в течение 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ-МС. Полученный раствор концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью дихлорметан/метанол 98/2. N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксамида выделяли в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 72%).

Экспериментальные данные для N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксамида. MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H₂O), 376 (M + Na + CH₃CN). ВЭЖХ анализ: 97%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 2.87-2.91 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.47-3.52 (t, 2H, CH₂CH₂NH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.55 (d, J=9,4 Гц, 1H, CH), 6.70 (dd, J₁=2,9 Гц, J₂=8,8 Гц, 1H, ароматический H), 7.02 (br d, J=6,6 Гц, 1H, CH), 7.06 (d, J=2,1 Гц, 1H, ароматический H), 7.13 (d, J=2,2 Гц, 1H, ароматический H), 7.22 (d, J=8,8 Гц, 1H, ароматический H), 7.67 (dd, J₁=6,6 Гц, J₂=9,4 Гц, 1H, CH), 8.87 (br t, J=5,8 Гц, 1H,

CH₂CH₂NH), 10.65 (br s, 1H, NH).

Биологическое тестирование соединений по изобретению

Эксперимент 1. Потенцирование вызванного гексобарбиталом-Na времени сна у мышей.

Мышей CD1 случайным образом делили на группы по семь мышей в каждой. Мышам в каждой группе вводили внутривенно дозу одного из следующих:

100 мг/кг одного из тестируемых веществ О-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменового эфира, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида или N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида в физиологическом растворе (0,1 мл/10 г массы тела), либо только физиологического раствора. Через пятнадцать минут мыши получали дозу 50 мг/кг гексобарбитала-Na внутривенно. Время сна измеряли у каждого животного как время от потери до восстановления рефлекса выпрямления.

Как показано ниже в табл. 1, 100 мг/кг в.б. (внутрибрюшинно) О-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменового эфира, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида значительно увеличивали время наркоза, вызванного гексобарбиталом-Na, а N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамид и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид умеренно увеличивали время наркоза, вызванного гексобарбиталом-Na. Эти результаты демонстрируют снотворную активность соединений за счет положительного механизма аллостерического связывания GABA_A.

Таблица 1. Эффекты 100 мг/кг тестируемых соединений на время сна, вызванного гексобарбиталом-Na, у мышей

Вещества	Среднее время сна - носитель (мин) ± SE	Среднее время сна - обработка (мин) ± SE	Изменения (%) по сравнению с носителем	Значение Р (t-критерий)
О-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменовый эфир	7,28±1,40	15,15±6,02	+108	0,01
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида	9,10±2,26	17,13±8,06	+88	0,04
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид	8,02±0,71	23,58±3,19	+194	0,001
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамид	8,02±0,71	12,37±1,85	+54	0,054
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид	10,93±1,30	17,52±3,07	+49	0,15
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида	9,75±1,74	7,70±1,24	-21	0,36

Эксперимент 2. Связывание ¹²⁵I-мелатонина в мембранах клеток CHO-K1.

Аликвоты суспендированных мембран человеческих рекомбинантных клеток CHO-K1 (яичника китайского хомячка), стабильно экспрессирующих человеческие рецепторы мелатонина-1 или мелатонина-2 (MT-1 или MT-2) или рецепторы головного мозга хомячка (MT-3), инкубировали при 25°C с 0,05 нМ ¹²⁵I-мелатонина в буфере (25 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0,5% BSA) или с 0,1 нМ для одного MT-3 или в присутствии 1 нМ, 10 нМ, 0,1 мкМ, 1 мкМ и 10 мкМ тестируемых веществ N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида.

ксииндол-3-ил)этил]хелидонамида, О-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменового эфира, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксиамида и N-[2-(2-бром-5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида в течение 3 ч для МТ-1, 4 ч для МТ-2 и 30 мин для МТ-3. Реакцию связывания останавливали, и мембраны промывали 4 мл охлажденного во льду буфера HEPES с помощью вакуум-фильтрации. Затем мембраны собирали, и фильтры, содержащие связанный 125 I-мелатонин, анализировали на количество радиоактивности в ε -счетчике. Неспецифичное связывание оценивали, используя реакцию с 1 мкМ 6-хлормелатонина (МТ-1 и МТ-2) или 30 мкМ мелатонина (МТ-3).

Результаты, представленные в табл. 2 и 3, демонстрируют конкуренцию соединений за специфичное связывание 125 I-мелатонина с рецепторами МТ-1, МТ-2 и МТ-3. Показано, что оба соединения, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамид и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид, связывались с высоким сродством с 3 подтипами рецепторов мелатонина, тогда как остальные соединения, как было показано, связываются по меньшей мере с умеренным сродством с рецепторами мелатонина.

Таблица 2. Эффекты тестируемых соединений на связывание с рецепторами МТ-1 или МТ-2

	Связывание рецептора МТ-1			Связывание рецептора МТ-2		
	% ингибирования 10 мкМ	IC50	KI	% ингибирования 10 мкМ	IC50	KI
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамид	99%	24 нМ	13 нМ	101%	13 нМ	7 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид	98%	42 нМ	22 нМ	100%	65 нМ	34 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид	89%	750 нМ	390 нМ	95%	370 нМ	190 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамид	76%	2130 нМ	1110 нМ	93%	826 нМ	429 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамид	80%	2470 нМ	1280 нМ	89%	1760 нМ	910 нМ
О-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменовый эфир	47%	на	на	78%	1640 нМ	850 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-пирон-6-карбоксиамид	50%	10,100 нМ	5240 нМ	65%	5060 нМ	2630 нМ
N-[2-(2-бром-5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид	76%	2400 нМ	1250 нМ	89%	850 нМ	441 нМ

Таблица 3

	Связывание рецептора МТ-3		
	% ингибирования 10 мкМ	IC50	KI
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамид	98%	800 нМ	780 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид	100%	310 нМ	300 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид	95%	980 нМ	960 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамид	99%	230 нМ	220 нМ
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамид	86%	2200 нМ	2200 нМ
Мелатонин	100%	47 нМ	46 нМ

Эксперимент 3. Связывание подтипов рецепторов серотонина в мембранах клеток CHO-K1.

Аликвоты суспендированных мембран человеческих рекомбинантных клеток CHO-K1, стабильно экспрессирующих человеческие рецепторы 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₆ или 5-HT₇, предварительно инкубировали при 25°C с 1,5 нМ [3 H] 8-ОН-DPAT (5-HT_{1A}), 1,5 нМ [3 H] кетансерина (5-HT_{2A}), 0,01 нМ [125 I] цианопиндолола (6-HT_{1B}), 1 нМ [3 H] месулергина (5-HT_{2C}), 0,7 нМ [3 H] GR-113808 (5-HT₄) или при 37°C с 1,2 нМ [3 H]LSD (5-HT_{2B}, 5-HT₆ и 5-HT₇) в буфере (50 мМ Трис-HCl, pH 7,7) отдельно или в присутствии 1 нМ, 10 нМ, 0,1 мкМ, 1 мкМ и 10 мкМ N-[2-(5-метоксииндол-3-

ил)этил]коменамида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида или N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида в течение 60 мин. Реакцию связывания останавливали и промывали 4 мл охлажденного во льду буфера 50 мМ Трис-HCl при помощи вакуумной фильтрации. Затем мембраны собирали, и фильтры, содержащие связанные лиганды, анализировали на количество радиоактивности в β -счетчике. Неспецифическое связывание оценивали, используя реакцию с 10 мкМ метерголина (5-HT_{1A}), 1 мкМ миансерина (5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}) или 10 мкМ серотонина (5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄, 5-HT₆ и 5-HT₇).

Результаты, представленные ниже в табл. 4, демонстрируют конкуренцию соединений за специфическое связывание рецепторов 5-HT. Было показано, что N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида связывается с умеренным сродством с рецепторами 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B} и 5-HT₇, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид связывается с умеренным сродством с рецепторами 5-HT_{1B} и 5-HT₇, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид связывается с умеренным сродством с рецептором 5-HT_{1B}, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикоменамида связывается с умеренным сродством с рецепторами 5-HT_{2B} и 5-HT₇ и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]хелидонамида связывается с умеренным сродством с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}.

Таблица 4. Эффекты тестируемых соединений на связывание с рецепторами 5-HT

Подтип рецептора	Параметр	N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-коменамида	N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-кумалиламид	N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-команиламид	N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метокси-коменамида	N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-хелидонамида
5-HT _{1A}	IC ₅₀	0,68 мкМ	1,97 мкМ	1,95 мкМ	1,93 мкМ	1,03 мкМ
	K _i	0,39 мкМ	0,65 мкМ	1,11 мкМ	1,10 мкМ	0,58 мкМ
5-HT _{1B}	IC ₅₀	3,91 мкМ	1,64 мкМ	2,14 мкМ	5,44 мкМ	нт
	K _i	3,71 мкМ	1,55 мкМ	2,03 мкМ	5,16 мкМ	нт
5-HT _{2A}	IC ₅₀	н	на	на	на	7,5 мкМ
	K _i	на	на	на	на	2,14 мкМ
5-HT _{2B}	IC ₅₀	2,25 мкМ	3,0 мкМ	6,78 мкМ	1,76 мкМ	2,1 мкМ
	K _i	1,43 мкМ	1,91 мкМ	4,32 мкМ	1,12 мкМ	1,33 мкМ
5-HT _{2C}	IC ₅₀	7,2 мкМ	на	на	на	11,2 мкМ
	K _i	3,8 мкМ	на	на	на	5,8 мкМ
5-HT ₄	IC ₅₀	на	на	нт	на	нт
	K _i	на	на	нт	на	нт
5-HT ₆	IC ₅₀	на	на	на	на	на
	K _i	на	на	на	на	на
5-HT ₇	IC ₅₀	0,23 мкМ	0,664 мкМ	нт	0,735 мкМ	нт
	K _i	0,132 мкМ	0,381 мкМ	нт	0,42 мкМ	нт

Эксперимент 4. Соединения со снотворной активностью вызывают подавление двигательной активности, уменьшение вертикальных движений, гипотермию и атаксию, оцениваемую на вращающемся стержне у мышей (Crabbe et al, Psychopharmacology, 161; 408-416, 2002).

Анализ двигательной активности.

Мышей не кормили в течение 16 ч перед обработкой. Самцов мышей CD1, массой 25-30 г, обрабатывали внутрибрюшинно мелатонином, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламидом или N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамидом в дозе 100 мг/кг. Горизонтальные (то есть локомоцию) и вертикальные (то есть переход в вертикальную стойку) движения измеряли в течение 5 мин два раза, через 30 и 60 мин после обработки. Использовали восемь мышей на группу. Четырехканальный измеритель активности представляет собой рамку квадратной формы, содержащую прозрачные проникаемые для инфракрасного света акриловые клетки. Эти рамки содержат две пары светолучевых участков для измерения горизонтальных движений и две пары для измерения вертикальных стоек. Каждый датчик оборудован 16 инфракрасными сенсорами.

На основании анализа двигательной активности мелатонин, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида при внутрибрюшинной дозе 100 мг/кг значительно не изменяли двигательную активность и переход в вертикальную стойку, измеренные между 30-35 мин и 60-65 мин после обработки (табл. 5).

N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламид при внутрибрюшинной дозе 100 мг/кг значительно снижал как двигательную активность, так и переход в вертикальную стойку в двух вышеупомянутых

временных интервалах. Эти результаты демонстрируют снотворный и седативный эффекты N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]кумалиламида.

Анализ с вращающимся стержнем.

Отмечали долю животных, бегущих более чем 120 мин на вращающемся стержне, и вычисляли значимость с помощью непараметрического критерия χ^2 . Использовали 8 мышей/группу.

Аппарат с вращающимся стержнем разделен на пять зон тестирования, так что одновременно можно тестировать вплоть до пяти мышей. Стержень специально обработан так, чтобы обеспечить подходящий захват для животного. Диаметр стержня составляет 3,5 см. Скорость вращения составляла 15 об/мин. Когда животное падает с вращающегося стержня, оно нажимает кнопку для автоматической записи времени, проведенного на стержне. За сутки до эксперимента мышей тренировали бегать на стержне, вращающемся со скоростью 15 об/мин. Диазепам вводили перорально за 60 мин до анализа с вращающимся стержнем, тестируемые вещества вводили внутрибрюшинно за 15 мин до тестирования.

На основании теста с вращающимся стержнем оба соединения, N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида дозозависимо ухудшали функции мыши при скорости вращения 15 об/мин (табл. 6).

Диазепам при пероральной дозе 1,5 мг/кг значительно усиливал эффекты обоих соединений по ухудшению функций на вращающемся стержне для всех трех примененных доз. Эти результаты демонстрируют синергические снотворные эффекты N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида, вводимых с бензодиазепиновым снотворным агентом диазепамом.

Таблица 5. Эффекты мелатонина и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида на двигательную активность у мышей (горизонтальное движение)

Вещества	Доза мг/кг	30 мин	60 мин
		Среднее \pm SE	Среднее \pm SE
Носитель	-	430,0 \pm 30,1	316,4 \pm 35,1
Мелатонин	100 в.б. (внутрибрюшинно)	316,1 \pm 45,5	256,1 \pm 27,3
изменения (%)		-26,5	-19,0
N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-кумалиламид	100 в.б.	158,8 \pm 37,0*	62,3 \pm 16,6*
изменения (%)		-63,1	-80,3

Таблица 6. Эффекты взаимодействия N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламида и N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида с диазепамом на анализ с вращающимся стержнем у мышей

Вещества и дозы мг/кг	Процент функционирования
Носитель п.о. (перорально) + Носитель в.б.	8/8
Диазепам 1,5 п.о. + Носитель в.б.	6/8
Носитель п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 5 в.б.	6/8
Носитель п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 20 в.б.	5/8
Носитель п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 50 в.б.	5/8
Носитель п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 5 в.б.	8/8
Vehicle п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 20 в.б.	5/8
Носитель п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 50 в.б.	5/8
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 5 в.б.	4/8*
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 20 в.б.	2/8***
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]команиламид 50 в.б.	1/8***
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 5 в.б.	5/8
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 20 в.б.	3/8**
Диазепам 1,5 п.о. + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]коменамида 50 в.б.	1/8***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$, **** $p < 0,0001$

Эксперимент 5.

Адипоциты содержали без глюкозы в течение 1 ч в HEPES-солевом буфере, содержащем 2% BSA без FFA. Затем FFA (свободные жирные кислоты) добавляли к клеткам в указанных концентрациях (300 мкМ) в течение указанных промежутков времени (3 ч). За 10 мин до конца обработки FFA клетки стимулировали инсулином (20 нМ)/мелатонином (10 нМ)/тестируемыми соединениями (10 нМ) при 37°C. Добавляли 2-[³H]-дезоксид-глюкозу при 1 мКи/мл и 0,1 мМ немеченой 2-дезоксиглюкозы в буфере KRP-HEPES, и клетки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Неспецифичный захват глюкозы измеряли посредством параллельных инкубации в присутствии 10 мкМ цитохалазина В, который блокирует опосредованный переносчиком захват глюкозы, и вычитали из суммарного захвата в каждом анализе. Затем клетки промывали три раза охлажденным во льду фосфатно-буферным солевым раствором (PBS) и солиubilizировали в 1 М NaOH в течение 20 мин. Затем образец обсчитывали, используя сцинтилляционный счетчик. Захват 2-[³H]-дезоксид-глюкозы анализировали в трех повторах для каждого условия, по меньшей мере в 3 независимых экспериментах. Захват 2-[³H]-дезоксид-глюкозы (импульсы в минуту - имп/мин) представлен в виде среднего+SE (ошибка среднего) от трех повторов в репрезентативном эксперименте или результатов трех независимых экспериментов. Использовали анализ ANOVA со значимостью $P < 0,05$ (табл. 7).

Таблица 7

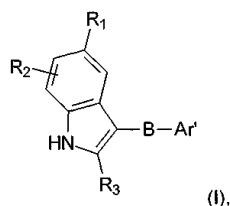
Вещества	Захват 2-[³ H]-дезоксид-глюкозы (имп/мин)	SE	Значение P
Неспецифичный захват	709	29,4	
Инсулин (20 нМ)	1839	163,2	г
FFA (300 мкМ)	975	44,5	
Инсулин + FFA (20 нМ и 300 мкМ)	1212	69,6	а
Инсулин + FFA + мелатонин (10 нМ)	1489	32,3	аб
Инсулин + FFA + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-кофениламид (10 нМ)	1530	80,6	абв
Инсулин + FFA + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-команиламид (10 нМ)	1492	37,5	абв
Инсулин + FFA + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-кумалиламид (10 нМ)	1494	134,9	аб
Инсулин + FFA + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-2-метоксикофениламид (10 нМ)	1522	35,7	аб
Инсулин + FFA + N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-хелидонамид (10 нМ)	1407	34,4	аб
Инсулин + FFA + O-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]-кофениловый эфир (10 нМ)	1787	118,7	абв

(а: $P < 0,05$ против группы С,б: $P < 0,05$ против группы D,в: $P < 0,05$ против группы мелатонина,г: $P < 0,05$ против всех других групп, ANOVA).

Адипоциты 3T3-L1 были использованы в качестве модели *in vitro* для оценки клеточного эффекта производных пирониндола и мелатонина на инсулинорезистентность, инициируемую обработкой высокими концентрациями FFA. В адипоцитах 3T3-L1 обработка FFA ухудшала передачу инсулинового сигнала, а мелатонин/производные пирониндола улучшали транспорт глюкозы. Следовательно, мелатонин и производные пирониндола могут ослаблять инсулинорезистентность, инициируемую FFA.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где -В- представляет собой -X-Y-Z-, где

X представляет собой $-(CH_2)_n$ (где n равно 0-6), где алкильная группировка является линейной или разветвленной;

Y представляет собой -O-, -S-, >NH или отсутствует;

Z представляет собой $>C=O$, $>O$, COO или отсутствует;

где должен присутствовать по меньшей мере один из X, Y и Z;

Ar' представляет собой кольцевую систему с альфа-, бета- или гамма-пироновым ядром



или



или



где R_2 замещает индольное кольцо по любому доступному положению (включая N-положение), и каждый из $R_{1,2'}$ замещает кольцевую систему Ar' по любому доступному положению, и где каждый из $R_{1,3}$ и $R_{1,2'}$ независимо представляет собой водород, галогено, галогено- C_{1-5} алкил, C_{1-5} алкил, гидрокси- C_{1-5} алкил, amino, C_{1-5} алкиламин, гидрокси, тиол, C_{1-5} алкокси или карбокси;

где Ar' может быть связан с B по любому атому углерода в кольце Ar', не замещенному R_1' и R_2' ;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер,

при условии, что соединение не является N-(5-ацетил-2-метил-4Н-пиран-4-он)-2-(1Н-индол-3-ил)этиламин.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой $-(CH_2)_n$, где n равно 0-6, Y представляет собой >NH или $>O$, и Z представляет собой $>CO$.

3. Соединение по п.2, где Ar' представляет собой альфа-пионовую кольцевую систему.

4. Соединение по п.2, где Ar' представляет собой бета-пионовую кольцевую систему.

5. Соединение по п.2, где Ar' представляет собой гамма-пионовую кольцевую систему.

6. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2$, Y представляет собой >NH или $>O$, и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород;

Ar' представляет собой гамма-пионовое кольцо, связанное с Z в положении 2 пиринового кольца;

R_1' представляет собой водород или гидроксигруппу в положении 5 пиринового кольца; и R_2' представляет собой водород или карбоксигруппу в положении 6 гамма-пиринового кольца;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

7. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2$, Y представляет собой >NH или $>O$, и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород;

Ar' представляет собой альфа-пионовое кольцо, замещенное Z в положении 5 пиринового кольца;

и каждый из R_1' и R_2' представляет собой водород;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

8. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2$, Y представляет собой >NH и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой H;

Ar' представляет собой гамма-пионовое кольцо, замещенное Z в положении 2 пиринового кольца;

R_1' представляет собой гидроксигруппу в положении 5 пиринового кольца; и R_2' представляет собой водород;

или его соль или стереоизомер.

9. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2-$, Y представляет собой $>O$ и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой H;

Ar' представляет собой гамма-пирановое кольцо, замещенное Z в положении 2 пиранового кольца; R_1' представляет собой гидроксигруппу в положении 5 пиранового кольца; и R_2' представляет собой водород;

или его соль или стереоизомер.

10. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2-$, Y представляет собой $>NH$ и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород;

Ar' представляет собой гамма-пирановое кольцо, замещенное Z в положении 2 пиранового кольца; каждый из R_1' и R_2' представляет собой водород;

или его соль или стереоизомер.

11. Соединение по п.1, где

X представляет собой $-(CH_2)_2-$, Y представляет собой $>NH$ и Z представляет собой $>CO$;

R_1 представляет собой группу метокси, и каждый из R_2 и R_3 представляет собой H;

Ar' представляет собой альфа-пирановое кольцо, замещенное Z в положении 5 пиранового кольца; и R_1' и R_2' представляют собой водород;

или его соль или стереоизомер.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, соли или стереоизомера по п.1, но без условия, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солубилизаторами, эмульгаторами, адъювантами, эксципиентами или носителями.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

(1) она адаптирована для перорального, ректального, парентерального, назального, вагинального, сублингвального или местного введения;

(2) она находится в стандартной лекарственной форме, причем каждая стандартная доза содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 2,5 мкг до примерно 25 мг на кг;

(3) она представляет собой композицию с пролонгированным высвобождением, где по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер высвобождается с заданной регулируемой скоростью.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, которая адаптирована для перорального введения и находится в стандартной лекарственной форме, где каждая стандартная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 0,2 мг до примерно 500 мг.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где каждая стандартная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 0,5 мг до примерно 50 мг.

16. Фармацевтическая композиция по п.14, где каждая стандартная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 2,5 мг до примерно 20 мг.

17. Фармацевтическая композиция по п.13, которая адаптирована для парентерального или местного введения и находится в стандартной лекарственной форме, где каждая стандартная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 2,5 мкг до примерно 5 мг/кг.

18. Фармацевтическая композиция по п.13, которая адаптирована для парентерального или местного введения и находится в стандартной лекарственной форме, где каждая стандартная лекарственная форма содержит по меньшей мере одно указанное соединение, соль или стереоизомер в количестве, находящемся в интервале от примерно 100 мкг до примерно 100 мг.

19. Фармацевтическая композиция по п.12, где указанная композиция находится в стандартной лекарственной форме и где указанная стандартная лекарственная форма обеспечивает количество по меньшей мере одного указанного соединения, соли или стереоизомера, эффективное для лечения или предупреждения инсулинорезистентности, диабета II типа, гибели нейронов, ассоциированной с инсультом, ишемии, травмы центральной нервной системы, расстройства центральной нервной системы, негативных последствий гиперстимуляции возбуждающих аминокислот, психиатрических расстройств, эпилепсии или другого конвульсивного расстройства, тревоги, расстройств сна, хронической боли, глаукомы; CMV (цитомегаловирусного) ретинита, недержания мочи или толерантности к опиатам или синдромов отмены; индукции анестезии; или для усиления познавательной способности.

20. Фармацевтическая композиция по п.12, где указанная композиция находится в стандартной лекарственной форме, где указанная стандартная лекарственная форма обеспечивает количество указанного соединения, соли или стереоизомера, эффективное для лечения или предупреждения импотенции, сердечно-сосудистого расстройства, нарушения свертывания крови, невропатии, хронобиологического рас-

стройства, воспалительного расстройства, расстройства циркадного ритма сна, эндокринного расстройства, неопластического заболевания, расстройства иммунной системы, состояния, связанного со старением, офтальмологического заболевания; кластерной головной боли, мигрени, стабилизации диабета или нарушения прибавления массы; либо в качестве вспомогательного средства в разведении животных.

21. Фармацевтическая композиция по п.12, где указанная композиция находится в стандартной лекарственной форме, которая обеспечивает количество указанного соединения, его соли или стереоизомера, эффективное для лечения или предупреждения расстройства сна или нарушения сна, либо для улучшения качества сна или изменения циркадного ритма.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, дополнительно содержащая седативный, снотворный, анксиолитический, антипсихотический агент, успокаивающий агент, транквилизатор, агонист или антагонист мелатонина, мелатонин, бензодиазепин, барбитурат или антагонист 5HT-2.

23. Фармацевтическая композиция по п.12, где указанная композиция находится в стандартной лекарственной форме, которая обеспечивает количество указанного соединения или его соли или стереоизомера, эффективное для лечения или предупреждения диабета.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, которая дополнительно содержит противодиабетический агент.

25. Способ лечения или предупреждения инсулинорезистентности, диабета II типа, гибели нейронов, ассоциированной с инсультом, ишемии, травмы центральной нервной системы, расстройства центральной нервной системы, нейродегенеративного заболевания, негативных последствий гиперстимуляции возбуждающих аминокислот, психиатрического расстройства, эпилепсии или другого судорожного расстройства, тревоги, расстройства сна, хронической боли, глаукомы, CMV-ретинита, недержания мочи, или толерантности к опиатам, или синдромов отмены; или индукции анестезии; или усиления познавательной способности, при котором животному или человеку, нуждающемуся в этом, вводят эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения, соли или стереоизомера по п.1, но без условия.

26. Способ лечения или предупреждения импотенции, сердечно-сосудистого расстройства; невропатии, воспалительного расстройства, хронобиологического расстройства, расстройства циркадного ритма сна, эндокринного расстройства, неопластического заболевания, расстройства иммунной системы, состояния, связанного со старением, офтальмологического заболевания, кластерной головной боли, мигрени, нарушения прибавления массы; или регуляции фертильности, полового созревания или цвета волосяного покрова в качестве вспомогательного средства в разведении животных, или защиты кожи, при котором животному или человеку, нуждающемуся в таком лечении, вводят композицию, содержащую эффективное количество соединения, соли или стереоизомера по п.1, но без условия.

27. Способ изменения циркадного ритма, улучшения качества сна или лечения или предупреждения расстройства сна или нарушения сна у человека или животного, нуждающегося в этом, при котором указанному человеку или животному вводят композицию, содержащую эффективное количество соединения, соли или стереоизомера по п.1, но без условия.

28. Способ по п.27, где указанную композицию вводят в комбинации с агентом, который известен как полезный для улучшения качества сна или для предупреждения или лечения расстройства сна или нарушения сна.

29. Способ по п.28, где указанный агент включает седативный, снотворный, анксиолитический, антипсихотический агент, успокаивающий агент, транквилизатор, агонист или антагонист мелатонина, мелатонин, бензодиазепин, барбитурат или антагонист 5HT-2.

30. Способ по п.27, который применяют в комбинации с фототерапией.

31. Способ лечения или предупреждения диабета у человека, нуждающегося в этом, при котором указанному человеку вводят композицию, содержащую эффективное количество соединения, соли или стереоизомера по п.1, но без условия.

32. Способ по п.31, где указанную композицию вводят в комбинации с известным противодиабетическим агентом.

33. Способ по п.25, где указанная композиция находится в форме, пригодной для перорального, парентерального, назального, вагинального, ректального, сублингвального или местного введения.

34. Способ по п.26, где указанная композиция находится в форме, пригодной для перорального, парентерального, назального, вагинального, ректального, подязычного или местного введения.

35. Способ по п.25, где указанная композиция находится в пероральной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением.

36. Способ по п.26, где указанная композиция находится в пероральной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением.

