



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96015 (13) C2

(51) МПК

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ

1

(21) а200910034

(22) 03.04.2008

(24) 26.09.2011

(86) PCT/US2008/004336, 03.04.2008

(31) 60/921,759

(32) 04.04.2007

(33) US

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

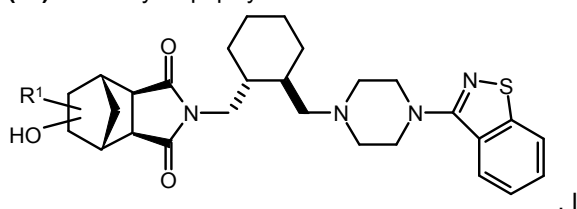
(72) БІЛОДО МАРК Т., US, НАНДА КАУСІК К., US,
ТРОТТЕР Б. УЕСЛІ, US

(73) МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП., US

(56) JP 08 333368 A; 17.12.1996

EP 0464 846 A; 08.01.1992

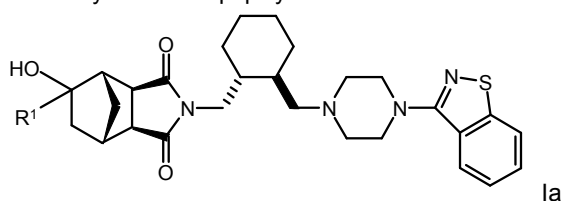
(57) 1. Сполука формули I:



де

R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, що є незаміщений або є заміщений 1-6 атомами фтору, де R¹ і гідроксильна група в кільці приєднані до одного атома вуглецю; або її фармацевтично прийнятна сіль.

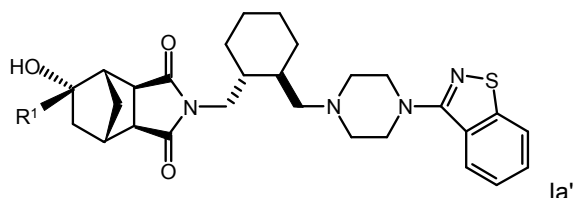
2. Сполука за п. 1 формули Ia:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

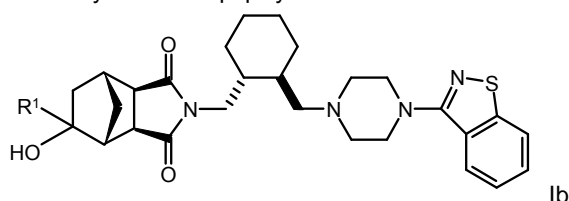
3. Сполука за п. 2 формули Ia':

2



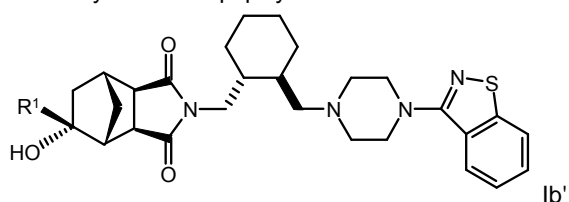
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1 формули Ib:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4 формули Ib':



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою C₁₋₃алкіл, що є незаміщений або є заміщений 1-6 атомами фтору.

7. Сполука за п. 6, де R¹ вибраний із групи, що складається з

- (1) метилу,
- (2) етилу,
- (3) н-пропілу,
- (4) ізопропілу,
- (5) трифторметилу і
- (6) трифторетилу.

8. Сполука за п. 7, де R¹ являє собою метил.

9. Сполука за п. 7, де R¹ являє собою етил.

10. Сполука за п. 7, де R¹ являє собою трифторметил.

(13) C2

(11) 96015

(19) UA

The image displays five chemical structures, labeled 1 through 5, which are derivatives of a bicyclic amide core. Each structure features a piperazine ring connected to a benzothiazole moiety via a methylene bridge. The bicyclic amide core is substituted with different groups at the 2-position:

- Structure 1:** Substituted with a methyl group (CH₃) and a hydroxyl group (HO).
- Structure 2:** Substituted with a methyl group (CH₃) and a hydroxyl group (HO) in a different orientation.
- Structure 3:** Substituted with a methyl group (CH₃) and a hydroxyl group (HO).
- Structure 4:** Substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxyl group (HO).
- Structure 5:** Substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxyl group (HO) in a different orientation.

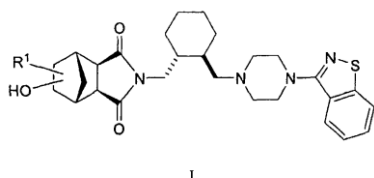
20. Спосіб лікування тривожності у пацієнта, який потребує цього, що є ссавцем, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

єю не лікуються в достатній мірі доступною в даний час лікарською терапією. Тоді як у даний час доступний ряд атипівих антипсихотичних агентів, ці агенти піддають швидкому скасуванню через незадоволеність ефективністю або безпекою/переносимістю або пацієнта, або терапевта, або того й іншого. Атипові антипсихотичні препарати мають фармакологію, яка, як вважають, полягає в основі їх здатності досягати ефективності впливу на позитивні симптоми через антагонізм до допамінового D2 і серотонінового 5-HT_{2A} рецепторів. Ці дії породжують деяку ефективність впливу

на негативні симптоми, але також сприяють шкідливим побічним ефектам. Ці шкідливі побічні ефекти включають збільшення ваги/метаболічні впливи (приблизно зв'язаних з антагонізмом до 5-HT_{2C} рецепторів і антагонізмом до гістамінових H₁ рецепторів), екстрапірамідалні ефекти і секрецію пролактину (приблизно зв'язаних з антагонізмом до допамінових D₂ рецепторів), седативний ефект (приблизно зв'язаних з антагонізмом до α₁ адренергічних рецепторів і антагонізмом до гістамінових H₁ рецепторів) і когнітивний розлад (приблизно зв'язаних з антагонізмом до мускаринових M₁ рецепторів). Таким чином, у рівні техніки існує потреба в атипичних антипсихотичних агентах з кращою ефективністю впливу на позитивні симптоми, негативні симптоми і/або з меншими шкідливими побічними ефектами.

Даний винахід стосується терапевтичних агентів, які є атипичними антипсихотичними і які використовують у терапії неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з дисфункцією допамінергічної D₂ і серотонінергічної 5-HT_{2A} нейротрансмісії.

Даний винахід стосується сполуки формули I:



де

R¹ являє собою C₁₋₆-алкіл, який є незаміщений або є заміщений 1-6 атомами фтору, де R¹ і гідроксильна група в кільці приєднані до одного атома вуглецю;

або до його фармацевтично прийнятної солі.

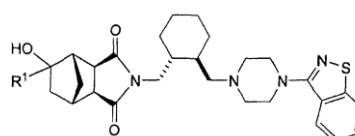
У цьому варіанті здійснення даний винахід включає сполуки, де R¹ являє собою C₁₋₃-алкіл, який є незаміщений або є заміщений 1-6 атомами фтору.

Крім того, у цьому варіанті здійснення даний винахід включає сполуки, де R¹ вибирають із групи, що складається з

- (1) метилу,
- (2) етилу,
- (3) n-пропілу,
- (4) ізопропілу,
- (5) трифторметилу і
- (6) трифторетилу.

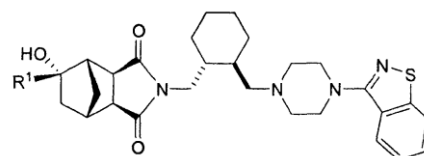
Крім того, у цьому варіанті здійснення даний винахід включає сполуки, де R¹ являє собою метил. До того ж у цьому варіанті здійснення даний винахід включає сполуки, де R¹ являє собою етил. Також у цьому варіанті здійснення даний винахід включає сполуки, де R¹ являє собою трифторметил.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ia:



Ia

де R¹ є визначеним в описі винаходу; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

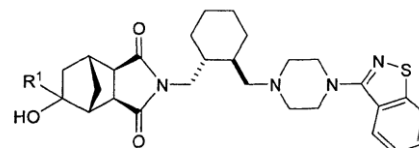


Ia'

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ia':

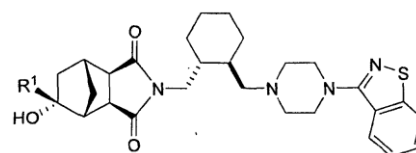
де R¹ є визначеним в описі винаходу; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ib:



Ib

де R¹ є визначеним в описі винаходу; або їх фармацевтично прийнятну сіль.



Ib'

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули Ib':

де R¹ є визначеним в описі винаходу; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Варіанти здійснення даного винаходу включають сполуку, яку вибирають із групи, що складається зі сполук, описаних у наданих прикладах, і їх фармацевтично припустимих солей, і їх індивідуальних енантіомерів і діастереомерів.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або більше хіральних центрів і можуть таким чином знаходитися у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і індивідуальних діастереомерів. В залежності від природи різних замісників у молекулі можуть бути присутніми додаткові асиметричні центри. Кожен такий асиметричний центр буде незалежно давати два оптичні ізомери і мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери в сумішах і як чисті і частково очищені сполуки включені в область цього винаходу. Даний винахід призначений для того, щоб включати всі такі ізомерні форми цих сполук.

Незалежні синтези цих діастереомерів або їх хроматографічні поділи можуть бути успішно виконані так, як відомо з рівня техніки, за допомогою прийнятної модифікації методології, що тут розкривається. Їх абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалічних продуктів або кристалічних проміжних сполук, які одержують, якщо необхідно, з реагентом, що містить асиметричний центр з відомою абсолютною конфігурацією. Якщо потрібно, рацемічні суміші реагентів можуть бути поділені для того, щоб виділити індивідуальні енантіомери. Поділ може проводитися за допомогою добре відомих з рівня техніки способів, таких як приєднання рацемічних сумішей сполук до енантіомірно чистої сполуки для одержання діастереомерної суміші, за якою впливає поділ індивідуальних діастереомерів стандартними способами, такими як дробова кристалізація або хроматографія. Реакція приєднання часто являє собою утворення солей з використанням енантіомірно чистих кислоти або основи. Діастереомерні похідні потім можуть бути перетворені в чисті енантіомери за допомогою відщиплення доданого хірального залишку. Рацемічна суміш сполук також може бути прямо поділена за допомогою хроматографічних способів з використанням хіральних нерухомих фаз, такі способи добре відомі з рівня техніки. В іншому варіанті будь-який енантіомер сполуки може бути одержаний стереоселективним синтезом з використанням оптично чистих вихідних речовин або реагентів відомої конфігурації за допомогою добре відомих з рівня техніки способів.

Як зрозуміло фахівцю, терміни «галоген» або «галогени» включають фтор, хлор, бром або йод. Таким же чином C_{1-6} , як у C_{1-6} алкілі, заданий для позначення групи, яка має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому розташуванні, так, що C_{1-6} алкіл зокрема містить метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил і гексил. Група, яка позначена як незалежно заміщена замісниками, може бути незалежно заміщена множиною таких замісників.

Вираз «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, приготовлених з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, кальцію, натрію, цинку і їм подібні. Окремі варіанти здійснення включають солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі у твердому стані можуть існувати в більш ніж одній кристалічній структурі і також можуть бути у формі гідратів. Солі, одержані з фармацевтично припустимих органічних нетоксичних основ, включають первинні, вторинні і третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, які зустрічаються в природі, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-

етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і до них подібні. Коли сполука за даним винаходом являє собою основу, солі можуть бути приготовлені з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні й органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, бензолсульфофосфат, бензойну, камфорсульфофосфат, лимонну, етансульфофосфат, фумарову, глюконову, глютамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетинову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфофосфат, муцинову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, птолуолсульфофосфат і до них подібні. Варіанти здійснення включають лимонну, бромистоводневу, хлористоводневу, малеїнову, фосфорну, сірчану, фумарову і винну кислоти. Повинно бути зрозуміло, що посилання на сполуки за даним винаходом призначені для того, щоб також включати фармацевтично прийнятні солі. Винахід підтверджує використання описаних сполук в описі винаходу й у прикладах.

Заявлені сполуки використовують у способі лікування неврологічного або психіатричного захворювання, пов'язаного з дисфункцією допамінергічної D2 і серотонінергічної 5-HT_{2A} нейротрансмісії в такого пацієнта, як ссавець, при необхідності такого інгібування, що включає введення ефективної кількості сполуки. На додаток до приматів, зокрема людям, ряд інших ссавців можуть бути піддані лікуванню відповідно до способу за даним винаходом.

Даний винахід, крім того, стосується способу виготовлення лікарського засобу для лікування неврологічного або психіатричного розладу, пов'язаного з дисфункцією допамінергічної D2 і серотонінергічної 5-HT_{2A} нейротрансмісії у людей і тварин, включаючи поєднання сполуки за даним винаходом з фармацевтичним носієм або розріджувачем.

Об'єктом лікування у даному винаході є ссавець, зокрема людина, чоловік або жінка, якій потрібне лікування. Вираз «терапевтично ефективна кількість» означає кількість заявленої сполуки, яка буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, яка визначається дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом. Загальновизнано, що фахівець у даній галузі може впливати на неврологічні і психіатричні розлади ефективною кількістю сполуки за даним винаходом за допомогою лікування пацієнта, ураженого цими розладами, або за допомогою превентивного лікування пацієнта, ураженого такими розладами. Термін «лікування» стосується всіх способів, де може бути уповільнення, переривання, гальмування, контроль або зупинення прогресування неврологічних або психіатричних розладів, описаних тут, але необов'язково відзначається повне зникнення симптомів усіх захворювань також, як і превентивну терапію для уповільнення прогресування або зменшення небезпеки зазначених захворювань, особливо у випад-

ку пацієнта, який є схильний до такого захворювання або розладу.

Вираз «композиція» призначають для того, щоб охопити продукт, що включає визначені компоненти у визначених кількостях також, як і будь-який продукт, який прямо або не прямо одержують в результаті об'єднання певних компонентів у певних кількостях. Такий термін у відношенні фармацевтичних композицій призначений для того, щоб охопити продукт, що включає активний(і) компонент(и) й інертний(і) компонент(и), який включає також носій, як і будь-який продукт, який прямо або не прямо походить з об'єднання, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше компонентів, або з дисоціації одного або більше компонентів, або з реакцій інших типів або взаємодії одного або більше компонентів. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом включають будь-яку композицію, одержану змішуванням сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятого носія. Термін «фармацевтично прийнятний» означає те, що носій, розріджувач або наповнювач повинен бути сумісний з іншими компонентами складу і не є шкідливим для реципієнта. Потрібно розуміти, що термін «введення» сполуки означає надання сполуки згідно з винаходом або пролікарської форми сполуки згідно з винаходом особі, що потребує лікування.

Корисність сполук відповідно до даного винаходу як атипичних антипсихотичних засобів може бути показана за допомогою добре відомої з рівня техніки методології. Зокрема сполуки наступних прикладів мали активність у контрольних пробах, виявляючи антагонізм з високою афінністю для допамінового D₂, серотонінового 5-HT_{2A}, α_{2C} адренергічного рецепторів, частковий агонізм до 5-HT_{1A} рецепторів і слабку афінність до 5-HT_{2C}, гістамінового H₁ і M₁ рецепторів.

У відношенні інших імідних сполук, таких як ті, які розкриті в патенті США № 5532372 (виданий 2 липня 1996 р.) і японській патентній заявці JP 8-333368 (опублікована 17 грудня 1996 р.), дані сполуки показують несподівані властивості, такі як збільшена метаболічна стабільність, біодоступність при пероральному введенні препарату, безпечність і/або селективність у відношенні відповідних рецепторів. Загалом, дані сполуки мають антагонізм з відносно високою афінністю для допамінового D₂, серотонінового 5-HT_{2A}, α_{2C} адренергічного рецепторів, частковим агонізмом до 5-HT_{1A} рецепторів і слабкою афінністю до 5-HT_{2C}, гістамінового H₁ і M₁ рецепторів. На основі цього рецепторного профілю очікується, що дані сполуки мають вплив на позитивні і негативні симптоми шизофренії. Також очікується, що дані сполуки є відносно добре переносимими. Також очікується, що дані сполуки мають знижену здатність викликати збільшення ваги й у лікуванні споріднених метаболічних розладів стосовно атипичних антипсихотиків, що продаються на сьогоднішній день.

Сполуки за даним винаходом мають корисність у лікуванні множини неврологічних і психіатричних розладів, включаючи один або більше з наступних патологічних станів або захворювань: шизофренія або психоз, що включає шизофренію

(параноїдальну, дезорганізовану, кататонічну або недиференційовану), шизофреноформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, індукований психотичний розлад, психотичний розлад внаслідок загального захворювання або пов'язані з вживанням психоактивних речовин або препаратів (фенциклідину, кетаміну й інших дисоціативних анестетиків, амфетаміну й інших психостимуляторів і кокаїну), психоз-психотичний розлад, психоз, пов'язаний з афективними розладами, короткочасний реактивний психоз, шизоафективний психоз, розлади «шизофренічного спектра», такі як шизоїдний або шизотипічний розлад особистості, або розлад, пов'язаний із психозом (такі як велика депресія, маніакально-депресивне (біполярне) захворювання, хвороба Альцгеймера і посттравматичний стресовий розлад), включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії й інших психозів; когнітивний розлад, включаючи деменцію (пов'язану з хворобою Альцгеймера, ішемією, мультиінфарктною деменцією, травмою, судинними проблемами або ударом, вірусом імунodefіциту людини, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейцфельдта-Якоба, перинатальною гіпоксією, іншими загальними захворюваннями або зловживанням психоактивними речовинами); делірій, амнестичні розлади або когнітивне зниження, пов'язане з віком; тривожні розлади, що включають гострий стресовий розлад, агорафобію, синдром загальної тривожності, обсесивно-компульсивний розлад, панічну атаку, панічний розлад, посттравматичний стрес, тривожний розлад, викликаний розлукою, соціофобію, специфічну фобію, тривожний розлад, викликаний вживанням психоактивних речовин і тривожність внаслідок загальної хвороби; розлади, пов'язані з ліками, і поведінки людини, що піддається пагубним звичкам (включаючи делірій, викликаний прийомом психоактивних речовин, персистуючу деменцію, персистуючий амнестичний розлад, психотичний розлад або тривожний розлад; толерантність, залежність або відмовлення від психоактивних речовин, включаючи алкоголь, амфетаміни, марихуану, кокаїн, галюциногени, інгальянти, нікотин, опіоїди, фенциклідин, седативні засоби, снодійні засоби або анксіолітики); ожиріння, нейрогенна булімія і маніакальні розлади харчової поведінки; біполярні розлади, розлади настрою, включаючи депресивні розлади; депресія, включаючи уніполярну депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, передменструальний синдром (PMS) і передменструальний дисфоричний розлад (PDD), розлади настрою внаслідок загальної хвороби і розлади настрою, викликані прийомом психоактивних речовин; розлади навчання, загальний розлад психологічного розвитку, включаючи аутистичний розлад, розлади уваги, включаючи синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD) і розлад поведінки; розлади, зв'язані з рецептором N-метил-D-аспартату, такі як аутизм, депресія, м'яка безпам'ятність, розлади навчання у дітей і закриті травми черепа; порушення рухів, включаючи акінез і акінетико-ригідний синдром (включаючи хворобу Паркінсона, паркінсонізм, викликаний

наркотичними засобами, постенцефалітичний паркінсонізм, прогресуючий супрануклеарний параліч, множинну системну атрофію, кортикобазальну дегенерацію, комплекс паркінсонізму з бічним аміотрофічним склерозом і деменцією і кальцифікацію базальних ядер головного мозку), паркінсонізм, викликаний лікарськими засобами (такий як паркінсонізм, індукований нейролептичними засобами, злоякісний нейролептичний синдром, гостра дистонія, викликана прийомом нейролептичних засобів, гостра акатизія, викликана прийомом нейролептичних засобів, пізня дискінезія, викликана прийомом нейролептичних засобів, і постуральний тремор, викликаний прийомом лікарських засобів), синдром Жилля де ла Туретта, епілепсія, м'язові спазми і розлади, пов'язані з м'язовою статичністю або слабкістю, включаючи тремори; дискінезія [включаючи тремор (такий як тремор у спокої, постуральний тремор й інтенційний тремор), хорея (така як хорея Сиденгама, хвороба Хантінгтона, спадкоємна доброякісна хорея, нейроакантоцитоз, симптоматична хорея, хорея, викликана прийомом психоактивних речовин, і гемібалізм), міоклонус (включаючи генералізований міоклонус і фокальний міоклонус), тики (включаючи прості тики, складні тики і симптоматичні тики) і дистонія (включаючи генералізовану дистонію, таку як ідіопатична дистонія, дистонія, викликана прийомом препаратів, симптоматична дистонія, і пароксизмальна дистонія, і фокальна дистонія, така як блефароспазм, оромандибулярна дистонія, спастична дистонія, спастична кривошия, аксіальна дистонія, дистонічний графоспазм і геміплегічна дистонія)]; нетримання сечі; нейрональне ушкодження, включаючи ураження зору, ретинопатію або дистрофію жовтої плями, тинітус, порушення і втрату слуху і набряк мозку; блювота; і порушення сну, включаючи безсоння і нарколепсію.

Серед перерахованих вище порушень, особливо важливим є лікування шизофренії, біполярних розладів, депресії, включаючи уніполярну депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, передменструального синдрому (PMS) і передменструального дисфоричного порушення (PDD), розладів навчання, загальних розладів психологічного розвитку, включаючи аутистичний розлад, розладів уваги, включаючи синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, аутизму, тикових розладів, включаючи синдром Туретта, тривожних розладів, включаючи фобію і посттравматичний стресовий розлад, когнітивних розладів, пов'язаних з деменцією, СНІД-деменцій, хвороб Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, еластичності, міоклонуса, м'язового спазму, тинітуса і порушення і втрати слуху.

В окремому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування когнітивних захворювань, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Окремі когнітивні розлади являють собою деменцію, делірій, амнестичні розлади і когнітивне зниження, пов'язане з віком. В даний час перероблене четверте видання Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, Американська психіатрична асоціація, Вашингтон-

ський центр документації) пропонує діагностичний інструмент, який охоплює когнітивні розлади, включаючи деменцію, делірій, амнестичні розлади і когнітивне зниження, пов'язане з віком. Як використовують тут, вираз «когнітивні розлади» охоплює лікування цих психічних розладів, як описують у DSM-IV-TR. Фахівець у даній галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, класифікації хвороб і класифікаційні системи для психічних розладів і що ці системи розвиваються разом із прогресом в галузі науки і медицини. Таким чином, вираз «когнітивний розлад» призначений для того, щоб включати подібні захворювання, які описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому окремому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування тривожних розладів, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Окремі тривожні розлади являють собою генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний розлад і панічну атаку. В даний час перероблене четверте видання Діагностико-статистичного посібника з психічних розладів (DSM-IV-TR) (2000, Американська психіатрична асоціація, Вашингтонський центр документації) пропонує діагностичний інструмент, який охоплює тривожні розлади, що представляють собою генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний розлад і панічну атаку. Як використовують тут, вираз «тривожні розлади» охоплює лікування цих психічних розладів, як описано в DSM-IV-TR. Фахівець у даній галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, класифікації хвороб і класифікаційні системи для психічних розладів і що ці системи розвиваються разом із прогресом в галузі науки і медицини. Таким чином, вираз «тривожний розлад» призначений для того, щоб включати подібні захворювання, які описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування шизофренії або психозу, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Конкретні шизофренії або психози являють собою параноїдну, дезорганізовану, кататонічну або недиференційовану шизофренію і психотичний розлад, пов'язаний із прийомом психоактивних речовин. В даний час перероблене четверте видання Діагностико-статистичного посібника з психічних розладів (DSM-IV-TR) (2000, Американська психіатрична асоціація, Вашингтонський центр документації) пропонує діагностичний інструмент, який охоплює параноїдну, дезорганізовану, кататонічну або недиференційовану шизофренію і психотичний розлад, пов'язаний із прийомом психоактивних речовин. Як використовують тут, вираз «шизофренія або психоз» охоплює лікування цих психічних розладів, як описують у DSM-IV-TR. Фахівець у даній галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, класифікації хвороб і класифікаційні системи для психічних розладів, і що ці системи розвиваються разом із прогресом в галузі науки і медицини. Таким чином, вираз «шизофренія або психоз» призначений для того, щоб включати по-

дібні захворювання, які описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування розладів, викликаних прийомом психоактивних речовин, і поведінки людини, підданої пагубним звичкам, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Конкретні розлади, викликані прийомом психоактивних речовин, і поведінки людини, підданої пагубним звичкам, являють собою персистуючу деменцію, персистуючий амнестичний розлад, психотичний розлад або тривожний розлад, викликаний зловживанням психоактивними речовинами; і толерантність до психоактивних речовин, залежність або відмовлення від психоактивних речовин, якими зловживають. В даний час перероблене четверте видання Діагностико-статистичного посібника з психічних розладів (DSM-IV-TR) (2000, Американська психіатрична асоціація, Вашингтонський центр документації) пропонує діагностичний інструмент, який охоплює персистуючу деменцію, персистуючий амнестичний розлад, психотичний розлад або тривожний розлад, викликаний зловживанням психоактивними речовинами; і толерантність до психоактивних речовин, залежність або відмовлення від психоактивних речовин, якими зловживають. Як використовують тут, вираз «розлади, викликані прийомом психоактивних речовин, і поведінки людини, підданої пагубним звичкам» охоплює лікування цих психічних розладів, як описано в DSM-IV-TR. Фахівець у даній галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, класифікації хвороб і класифікаційні системи для психічних розладів і що ці системи розвиваються разом із прогресом в галузі науки і медицини. Таким чином, вираз «розлади, викликані прийомом психоактивних речовин, і поведінки людини, підданої пагубним звичкам» призначений для того, щоб включати подібні розлади, які описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування болю, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Конкретні варіанти здійснення являють собою лікування болю в кістках і суглобах (остеоартрит), повторюваного болю при русі, зубного болю, болю, пов'язаного з раковим захворюванням, міофасціального болю (м'язової травми, фібраміалгії), інтраопераційного болю (при загальній хірургії, гінекологічній), хронічному болю і невропатичному болю.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування ожиріння або розладів харчової поведінки, пов'язаних з надмірним споживанням їжі і пов'язаними з цим ускладненнями, що включає введення пацієнту, який потребує ефективної кількості сполуки за даним винаходом. В даний час ожиріння включене в десяте видання Міжнародної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям (ICD-10) (1992, Всесвітня організація охорони здоров'я) як загальна хвороба. Перероблене четверте видання Діагностико-статистичного посібника з психічних розладів (DSM-IV-TR) (2000, Американська психіатрична

асоціація, Вашингтонський центр документації) пропонує діагностичний інструмент, що охоплює ожиріння в присутності фізіологічних факторів, що відбивають захворювання. Як використовують тут, вираз «ожиріння або розлади харчової поведінки, пов'язані з надмірним споживанням їжі» охоплює лікування цих захворювань, як описано в ICD-10 і DSM-IV-TR. Фахівець у даній галузі визнає, що існують альтернативні номенклатури, класифікації хвороб і класифікаційні системи для загальних захворювань і що ці системи розвиваються разом із прогресом в галузі науки і медицини. Таким чином, вираз «ожиріння або розлади харчової поведінки, пов'язані з надмірним споживанням їжі» призначений для того, щоб включати подібні захворювання і розлади, які описані в інших діагностичних джерелах.

Заявлені сполуки, крім того, використовують у способі попередження, лікування, контролю, зменшення інтенсивності або зниження небезпеки вищевказаних захворювань, розладів і патологічних станів у поєднанні з іншими агентами. Сполуки за даним винаходом можуть бути використані у поєднанні з одним або більше іншими лікарськими засобами в лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності або зменшенні небезпеки захворювань або патологічних станів за даним винаходом, або інші лікарські засоби можуть бути корисними, коли поєднання лікарських засобів разом є більш безпечним або більш ефективним, ніж будь-який лікарський засіб окремо. Такий інший лікарський засіб(и) можна вводити одночасно або послідовно зі сполукою за даним винаходом, призначити їм спосіб застосування і дозу, в яких його (їх) звичайно використовують. Коли сполука за даним винаходом використовується одночасно з одним або більше іншими лікарськими засобами, може знадобитися фармацевтична композиція у формі одноразової дози, що містить такі інші лікувальні засоби і сполуку за даним винаходом. Однак комбіноване лікування може також включати терапії, в яких сполуку за даним винаходом і одне або більше інших лікарських засобів вводять у різних перекривальних схемах. Також передбачають, що при їх поєднанні з одним або більше активних компонентів, сполуки за даним винаходом й інші активні компоненти можуть бути використані в менших дозах, ніж при використанні кожної складової окремо. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом включають фармацевтичні композиції, що містять один або більше інших активних компонентів додатково до сполуки за даним винаходом. Вищевказані поєднання включають поєднання сполуки за даним винаходом не тільки з однією іншою активною сполукою, але й також із двома або більше іншими активними сполуками. Таким же чином, сполуки за даним винаходом можуть бути використані у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які використовують при лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності або зменшенні небезпеки захворювань або станів, таких, для яких використовують сполуки за даним винаходом. Такі інші лікарські засоби можуть вводитися шляхом і в кількості, звичайно використовуваний для цього, одночасно

або послідовно зі сполукою за даним винаходом. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом включають фармацевтичні композиції, які також містять один або більше інших активних компонентів додатково до сполуки за даним винаходом. Масове відношення сполуки за даним винаходом до другого активного компонента може змінюватися і буде залежати від ефективної дози кожного компонента. Загалом, може бути використана ефективна доза кожного компонента. Так, наприклад, коли сполуку за даним винаходом поєднують з іншим агентом, масове відношення сполуки за даним винаходом до іншого агента буде в основному змінюватися в діапазоні від близько 1000:1 до близько 1:1000, такому як від близько 200:1 до близько 1:200. Поєднання сполук за даним винаходом й інших активних компонентів буде в основному також у межах вищевказаного діапазону, але в кожному випадку повинна бути використана ефективна доза кожного компонента.

У таких поєднаннях сполука за даним винаходом й інші активні агенти можуть вводитися окремо або одночасно. До того ж введення одного компонента може бути перед, одночасно або після введення іншого(их) агента(ів).

Таким чином, заявлена сполука може бути використана окремо або у поєднанні з іншими агентами, які відомі як цілющі, при заявлених симптомах, або з іншими лікарськими засобами, які впливають на рецептори або ферменти, які або збільшують ефективність, безпеку, зручність, або зменшують небажані побічні ефекти або токсичність сполук за даним винаходом. Заявлена сполука й інший агент можуть вводитися спільно або в супутній терапії, або в комбінованому препараті.

В одному з варіантів здійснення заявлена сполука може застосовуватися у поєднанні з агентами проти хвороби Альцгеймера, інгібіторами бета-секретази, інгібіторами гамма-секретази, інгібіторами HMG-Co редуктази, нестероїдними протизапальними препаратами, включаючи ібупрофен, вітаміном Е і антиамілоїдними антитілами.

В іншому варіанті здійснення заявлена сполука може застосовуватися у поєднанні із седативними засобами, снодійними засобами, анксиолітиками, антипсихотичними засобами, заспокійливими засобами, циклопіролонами, імідазопіридинами, піразолопіримідинами, слабкими транквілізаторами, агоністами й антагоністами мелатоніну, мелатонергічними агентами, бензодіазепінами, барбітуратами, антагоністами 5HT-2 і до них подібних речовинами, такими як адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолам, амисульприд, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, арипіпразол, бентазепам, бензоксамін, бротизолам, бупропіон, буспірон, бутабарбітал, буталбітал, капурід, карбохлорал, хлорал бетаїн, хлоралгідрат, кломіпрамін, клоназепам, клоперидон, клоразепат, хлордіазепоксид, клоретат, хлорпромазин, клозапін, ципразепам, дезипрамін, декскламор, діазепам, дицлоралфеназон, дивалпроекс, дифенгідрамін, докsepін, естазолам, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флупентиксол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, глутетімід, галазепам, галопери-

дол, гідроксизин, іміпрамін, сіль літію, лоразепам, лорметазепам, мапротилін, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метаквалон, мідафлулр, мідазолам, нефазодон, нісобамат, нітразепам, нортриптилін, оланзапін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзин, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилін, квазепам, кветіапін, реклазепам, рисперидон, ролетамід, секобарбітал, сертралін, супроклон, темазепам, тіоридазин, тіотиксен, траказолат, транілципромін, тразодон, триазолам, трепіпам, трицетамід, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, триміпрамін, улдазепам, венлафаксин, залеплон, зипрасидон, золазепам, золпідем, і їх солі, і їх поєднання, і подібні, або заявлена сполука може вводитися у поєднанні з використанням фізичних способів, таких як фототерапія або електростимуляція.

В іншому варіанті здійснення заявлена сполука може застосовуватися у поєднанні з левадопою (з або без інгібітору екстрацеребральної декарбоксілази, таким як карбідopa або бензеразид), антихолінергічними препаратами, такими як біпериден (за бажанням з його гідрохлоридом або лактатною сіллю), гідрохлоридом тригексифенділу (бензгексолу), інгібіторами COMT, такими як ентакапон, інгібіторами MOA-B, антиоксидантами, антагоністами аденозинових рецепторів A2a, холінергічними агоністами, антагоністами до рецепторів NMDA, антагоністами до рецепторів серотоніну й агоністами до допамінових рецепторів, такими як алантемомол, бромокриптин, фенолдопам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Потрібно зауважити, що агоніст допаміну може існувати у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідроброміду алантемомолу, мезилату бромокриптину, мезилату фенолдопаму, гідрохлориду наксаголіду і мезилату перголіду. Лізурид і праміпексол звичайно використовують не у вигляді солі.

В іншому варіанті здійснення тематична сполука може використовуватися у поєднанні зі сполукою з фенотіазинового, тіоксантенового, гетероциклічного дибензазепінового, бутирофенонового, дифенілбутилпіперидинового і індолонного класів нейролептичних агентів. Прийнятні приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і трифлуоперазин. Прийнятні приклади тіоксантенів включають хлопротиксен і тіотиксен. Прикладом дибензазепіну є клозапін. Прикладом бутирофенону є галоперидол. Прикладом дифенілбутилпіперидину є пімозид. Прикладом індолону є мол індол он. Інші нейролептичні агенти включають локсапін, сульпірид і рисперидон. Потрібно зауважити, що при використанні нейролептичних агентів у поєднанні із заявленою сполукою, вони можуть бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідрохлориду хлорпромазину, безилату мезоридазину, гідрохлориду тіоридазину, малеату ацетофеназину, гідрохлориду флуфеназину, енатау флуфеназину, деканоату флуфеназину, гідрохлориду трифлуоперазину, гідрохлориду тіотиксену, деканоату галоперидолу, сукцинату локсапілу і гідрохлориду моліндону. Перфеназин, хлопротикссн, клозапін, галоперидол, пімозид і

рисперидон звичайно використовують не у вигляді солі. Таким чином, заявлені сполуки можуть застосовуватися у поєднанні з ацетофеназином, алентемолом, арипіпразолом, амисульпридом, бензгексолом, бромокриптином, біпериденом, хлопромазином, хлорпротиксеном, клозапіном, діазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопою, леводопою з бензеразидом, леводопою з карбідопою, лізуридом, локсапіном, мезоридазиним, моліндолоним, наксаголідом, оланзапіном, перголідом, перфеназином, пімозидом, праміпексолом, кветіапіном, рисперидоном, сульпіридом, тетрабеназином, тригексифенідилом, тіридазином, тіотиксеном, трифлуоперазином або зипрасидоном.

В іншому варіанті здійснення заявлена сполука може використовуватися у поєднанні з антидепресантом або заспокійливим агентом, включаючи інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (включаючи трициклічні сполуки у вигляді третинних амінів і трициклічні сполуки у вигляді вторинних амінів), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітори моноаміноксидази (MAOI), зворотно діючі інгібітори моноаміноксидази (RIMA), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропін-релізінг фактора (CRF), антагоністи до α -адренорецептора, антагоністи до рецептора нейрокініну-1, атипів антидепресанти, бензодіазепіни, агоністи або антагоністи до 5-HT_{1A}, особливо часткові агоністи до 5-HT_{1A} й антагоністи кортикотропін-релізінг фактора (CRF). Специфічні агенти містять амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін і триміпрамін; амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптилін і протриптилін; флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і серталін; ізокарбоксамід, венлафаксин; дулоксетин; апретітант; бупропіон, солі літію, нефазодон, тразодон і вілоксазин; алпразолом, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам; буспірон, флесиноксан, гепірон і іпсапірон, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за даним винаходом можуть вводитися за допомогою перорального, парентерального (наприклад, внутрішньом'язова, внутрішньочеревина, внутрішньовенна, ICV, інтрацистернальна ін'єкція або інфузія, підшкірна ін'єкція або імплантація), інгаляційного спрею, назального, вагінального, ректального, сублінгвального або зовнішнього способів застосування і можуть бути включені в лікарську форму окремо або разом у відповідні лікарські форми, що містять звичайні нетоксичні фармацевтично припустимі наповнювачі, допоміжні засоби і носії, прийнятні для кожного способу застосування. На додаток до терапії теплових тварин, таких як миші, щури, коні, велика рогата худоба, вівця, собаки, кішки, мавпи і т. д., сполуки за даним винаходом є ефективними для використання на людях.

Термін «композиція» призначений для того, щоб визначити продукт, що містить певні компоненти в попередньо визначених кількостях або пропорціях також, як і будь-який продукт, результат якого прямо або не прямо походить з поєднання

певних компонентів у певних кількостях. Це вираз у відношенні фармацевтичних композицій призначений для того, щоб укласти в себе продукт, що містить один або більше активних компонентів і, необов'язково, носій, що містить інертні компоненти також, як і будь-який продукт, який походить, прямо або не прямо, в результаті поєднання, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше з цих компонентів, або в результаті дисоціації одного або більше з компонентів, або в результаті інших типів реакцій або взаємодій одного або більше компонентів. Загалом, фармацевтичні композиції готують за допомогою рівномірного і тісного введення в об'єднання з рідким носієм або подрібненим твердим носієм, або і тим і іншим, і потім, якщо необхідно, переводять продукт у банану лікарську форму. У фармацевтичній композиції активну заявлену сполуку включають у кількість, достатню для одержання необхідного ефекту в процесі або стані захворювань. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом укладають в собі будь-яку композицію, одержану за допомогою змішування сполуки за даним винаходом і фармацевтично припустимого носія.

Фармацевтичні композиції, призначені для перорального використання, можуть бути одержані відповідно до будь-якого способу для виготовлення фармацевтичних композицій, відомого з рівня техніки, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних із групи, що складається з підсолоджувальних речовин, смакових добавок, фарбувальних агентів і консервувальних засобів для того, щоб надати фармацевтично першокласні і приємні композиції. Таблетки містять активні компоненти в суміші з не токсичними фармацевтично припустимими допоміжними засобами, які є прийнятними для виготовлення таблеток. Таблетки можуть бути непокритими, або вони можуть бути покриті відомими способами для зменшення руйнування й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й таким чином забезпечувати безупинний вплив протягом довгого періоду. Композиції для перорального використання також можуть бути представлені як тверді желатинові капсули, де активні компоненти змішані з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або як м'які желатинові капсули, де активні компоненти змішані з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, вазеліновою олією або оливковою олією. Водяні суспензії, масляні суспензії, дисперговані порошки або гранули, емульсії олія-у-воді і стерильна водяна або масляна суспензія можуть бути приготовлені за допомогою стандартних способів, відомих з рівня техніки.

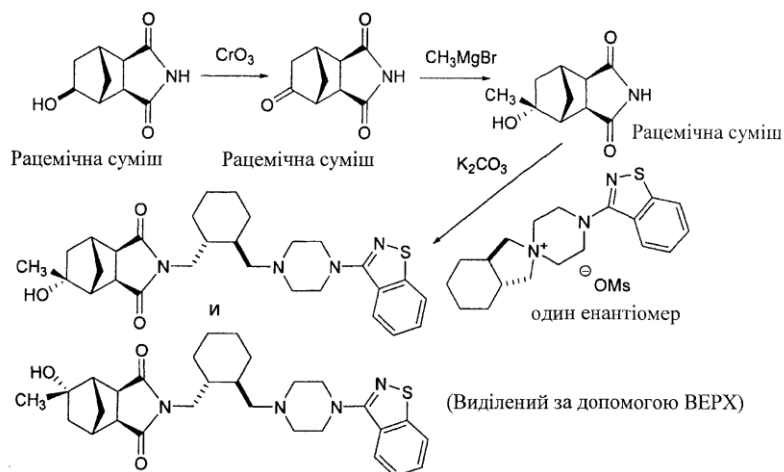
Заявлені сполуки, крім того, використовують у способі для запобігання, лікування, контролю, поліпшення стану або зменшення небезпеки зазначених тут захворювань, порушень або патологічних станів. Дозування активного компонента в цьому винаході може змінюватися, однак важливо те, щоб кількість активного компонента була такою, щоб одержати прийнятну лікарську форму. Активний компонент можуть вводити пацієнтам (тваринам і людині), що потребують такого ліку-

вання, у дозах, які будуть забезпечувати оптимальну фармацевтичну ефективність. Вибрана доза залежить від необхідного терапевтичного ефекту, від способу введення і від тривалості лікування. Доза буде змінюватися від пацієнта до пацієнта в залежності від природи і тяжкості захворювання, ваги пацієнта, спеціальних дієт, яких у цей час може дотримуватись пацієнт, супутнього лікування й інших факторів, які відомі фахівцю. Загалом, щодня пацієнту, наприклад людям і людям похилого віку, вводять дози від 0,0001 до 10 мг/кг ваги. Діапазон доз може в основному бути від близько 0,5 мг до 1,0 г на пацієнта на день, які можуть вводитися в одній або множиною доз. В одному з варіантів здійснення діапазон доз може бути від близько 0,5 мг до 500 мг на пацієнта на день; в іншому варіанті здійснення від близько 0,5 мг до 200 мг на пацієнта на день; у ще одному варіанті здійснення від близько 5 мг до 50 г на пацієнта на день. Фармацевтичну композицію за даним винаходом можна надавати у твердій лікарській формі, такий, яка включає від близько 0,5 мг до 500 мг активного компонента, або яка включає від близько 1 мг до 250 мг активного компонента. Фармацевтичну композицію можна надавати у твердій лікарській формі, що включає близько 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 100 мг, 200 мг або 250 мг активного компонента. Для перорального застосування композиції можна надавати пацієнту, якого лікують, у вигляді таблеток, що містять від 1.0 до 1000 міліграмів активного компонента, таких, які містять 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 і 1000 міліграмів активного компонента для регулювання дози виходячи із симптомів. Сполуки можуть вводитися за схемою лікування від 1 до 4 разів на день, наприклад один або два рази на день.

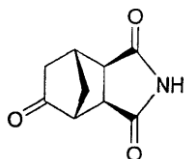
Кілька способів одержання сполук за даним винаходом приведені в наступних схемах і прикладах. Вихідні речовини і необхідні проміжні сполуки в деяких випадках є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до літературних методик або відповідно до опису винаходу. Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані реакціями, які показані в наступних схемах, додатково до інших стандартних операцій, які відомі з літератури або приведені в експериментальних методиках. Нумерація замісників, показана на схемах, необов'язково відповідає нумерації замісників, яка використовується у формулі винаходу, і часто для ясності один замісник показують приєднаним до сполуки, де за вищевказаними поясненнями допускається кілька замісників. Реакції, які використовують для одержання сполук за цим винаходом, приготують за допомогою використання реакцій, які показані у схемах і прикладах, на додаток до інших стандартних операцій, таких як гідроліз складного ефіру, видалення захисних груп і т.д., як можна бачити в літературі або приводять в експериментальних методиках.

У деяких випадках кінцевий продукт може бути далі модифікований, наприклад, за допомогою маніпуляції замісниками. Ці маніпуляції можуть включати відновлення, окиснювання, алкілювання, ацилювання і реакції гідролізу, які звичайно відомі фахівцю з рівня техніки, але ними не обмежуються. У деяких випадках порядок проведення вищевказаних схем реакції може змінюватися для прискорення реакції або для того, щоб уникнути небажаних продуктів реакції. Наступні приклади приводять, щоб більш повно зрозуміти винахід. Ці приклади є тільки ілюстраціями і не повинні тлумачитися як будь-яким способом обмежуючі винахід.

ПРИКЛАД 1

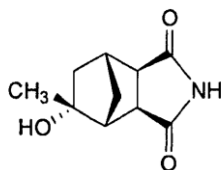


Стадія 1: Рацемічний (3aS,4S,7S,7aR)-тетрагідро-1H-4,7-метанізоіндол-13,5(4H)-трион



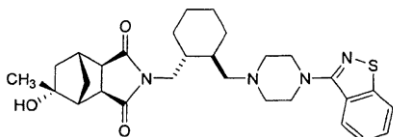
Триоксид хрому (2,7 г) розчинили в концентрованій сірчаній кислоті (2,3 мл) і воді (10 мл). 12,17 мл цього розчину додали краплями до розчину рацемічного (3aS,4S,7S,7aR)-5-гідроксигексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діону (4,21 г) (приготовлений за допомогою модифікації методик у японській патентній заявці JP 8-333368 від 17 грудня 1996 р.) при 0°C в 20 мл ацетону. Через 1 год додали 2-пропанол (20 мл) і реакційну суміш перемішували 30 хв (зменшується інтенсивність жовто-гарячого фарбування). Реакційну суміш профільтрували через целіт і сконцентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з елююванням системою 98:2 CH₂Cl₂:MeOH дала 4 г зазначеної сполуки як білої твердої речовини.

Стадія 2: Рацемічний (3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон

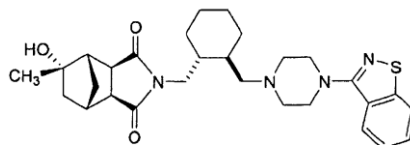


До розчину рацемічного (3aS,4S,7S,7aR)-тетрагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3,5(4H)-триону (1,08 м, 6,03 ммоль) (Kossakowski, Jerzy; Zawadowski, Teodor; Balicka, Eliza., Acta Poloniae Pharmaceutica (1997), 54(6), 479-481) у 50 мл безводного ТГФ при -78°C додали метилмагнію бромід (5,02 мл 3М розчину в ТГФ, 15,07 ммоль). Через 2 год додали додаткові 3 мл розчину броміду метилмагнію. Після ще 2 год додали додаткові 2 мл розчину броміду метилмагнію. Після загального часу 6 год при -78°C охолодну баню видалили і реакції дозволили нагрітись до кімнатної температури. Реакцію зупинили оцтовою кислотою (1,725 мл, 30,1 ммоль) (обережно). Додали 200 мкл води і суміш розбавили CH₂Cl₂ і 2 мл MeOH. Суміш висушили над Na₂SO₄, відфільтрували і сконцентрували до утворення білої піни. Піну розчинили у 5% MeOH/CH₂Cl₂ і відфільтрували через фільтр із силікагелем до одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Стадія 3: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил]циклогексил]метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон



і (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил]циклогексил]метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон



До розчину рацемічного (3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діону (88 мг, 0,451 ммоль) у толуолі (5 мл) і ДМФу (1,8 мл) додали метансульфонат транс-R,R-3a,7a-октагідроізоіндол-2-спіро-1'-[4'-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазину (191 мг, 0,451 ммоль) і карбонату калію (125 мг, 0,902 ммоль). Реакцію нагрівали при 110°C протягом 23 год, потім нагрівання припинили. Суміш розподілили між етилацетатом і водою і водяний розчин промили ще раз етилацетатом. Об'єднані органічні розчини висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з елююванням EtOAc/гексан, щоб надати 189 г суміші двох указаних сполук. Препаративна ВЕРХ (Chiralcel OD, 60% EtOH/гексан + 0,1% діетиламіну) дала: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил]циклогексил]метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон і (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил]циклогексил]метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон. (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил]циклогексил]метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон.

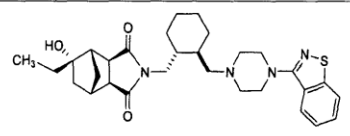
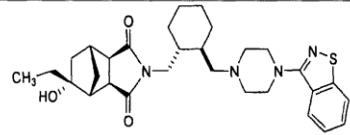
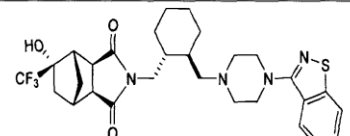
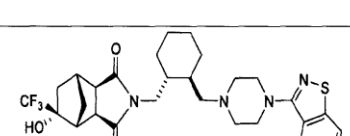
Час утримання 4,6 хв. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,91 (д, 1H, J=8 Гц); 7,80 (д, 1H, J=8 Гц); 7,46 (т, 1H, J=8 Гц); 7,35 (т, 1H, J=8 Гц); 3,94 (дд, 1H, J=13, 4 Гц); 3,53 (т, 3H, J=5 Гц); 3,50 (д, 1H, J=7 Гц); 3,34 (дд, 1H, J=13, 10 Гц); 2,73 (д, 1H, J=7 Гц); 2,68-2,59 (м, 6H); 2,48 (с, 1H); 2,23 (дд, 1H, J=13, 7 Гц); 1,89 (ушир, д, 1H, J=14 Гц); 1,74 (дд, 1H, J=13, 5 Гц); 1,67 (ушир, д, 2H, J=12 Гц); 1,61-1,51 (м, 3H); 1,48 (д, 2H, J=11 Гц); 1,41 (с, 3H); 1,38 (дд, 1H, J=13, 3 Гц); 1,27-1,09 (м, 4H); 1,06-0,96 (м, 2H). Мас-спектр високого дозволу (ESI): розрахований для C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523,5738 [M+H]⁺; знайдено: 523,5713. Афінітет в експериментах in vitro (K_i) до рецепторів людини: 5HT_{1A} (природний) 8 нМ; α₂C 9 нМ; α₂A 59 нМ; D₂ 1 нМ; 5HT_{2A} <10 нМ; D₃ 2 нМ; 5HT_{2C} 16 нМ; HI 371 нМ; D₁ 457 нМ; α₁A 31 нМ; α₁D 82 нМ; hERG 644 нМ. Функціональна активність (IC₅₀) до рецепторів людини: 5HT_{1A} EC₅₀=98 (77% max); α₂C 160 нМ; α₂A 1217 нМ; 5HT_{2A} 32 нМ; D₂ 25 нМ; D₁ 1650 нМ; 5HT_{2C} 1707 нМ; HI 3100 нМ; hERG 4000 нМ. (3aS,4S,5S,7S,7aS)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-

іл]метил}циклогексил)метил]-5-гідрокси-5-метилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон. Час утримання 5,2 хв. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,91 (д, 1H, J=8 Гц); 7,80 (д, 1H, J=8 Гц); 7,46 (т, 1H, J=8 Гц); 7,35 (т, 1H, J=8 Гц); 3,95 (дд, 1P, J=13, 4 Гц); 3,53 (т, 3H, J=5 Гц); 3,50 (д, 1H, J=7 Гц); 3,34 (дд, 1H, J=13, 10 Гц); 2,73 (д, 1H, J=7 Гц); 2,68-2,59 (м, 6H); 2,48 (с, 1H); 2,23 (дд, 1H, J=13, 7 Гц); 1,89 (ушир, д, 1H, J=13 Гц); 1,74 (дд, 1H, J=13, 5 Гц); 1,70-1,46 (м, 7H); 1,41 (с, 3H); 1,37 (дд, 1H, J=13, 3 Гц); 1,27-1,09 (м, 4H); 1,06-0,96 (м, 2H). Мас-спектр

високого дозволу (ESI): розрахований для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 523,5738 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено: 523,5709.

Сполуки в таблиці 1 були синтезовані, як показано вище, але з заміщенням відповідним чином заміщеного рацемічного (3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-гідрокси-5-алкілгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діону, як описують у схемах і вищевказаних прикладах. Необхідні вихідні речовини були комерційно доступні, описані в або літературі легко синтезовані фахівцем в галузі органічного синтезу.

Таблиця 1

Сполука	Номенклатурна назва	MS M+1
	(3aR,4S,5S,7S,7aR)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил}циклогексил)метил]-5-гідрокси-5-етилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон	537,2867
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил}циклогексил)метил]-5-гідрокси-5-етилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон	537,2863
	(3aR,4S,5S,7S,7aR)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил}циклогексил)метил]-5-гідрокси-5-трифторметилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон	577,2432
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-[[4-(1,2-бензизотіазол-3-іл)піперазин-1-іл]метил}циклогексил)метил]-5-гідрокси-5-трифторметилгексагідро-1H-4,7-метанізоіндол-1,3-діон	577,2433

Тому що винахід описаний і проілюстрований щодо визначених варіантів його здійснення, фахівець у даній галузі повинний розуміти, що можуть бути зроблені різні адаптації, зміни, модифікації,

заміщення, виключення або додавання процедур і протоколів без відходу від сутності й області винаходу.