



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93190 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07C 15/24 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 31/165

A61P 9/00

A61P 15/00

A61P 25/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) СПОЛУКИ НАФТАЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІС-  
ТИТЬ

1

(21) а200707268

(22) 27.06.2007

(24) 25.01.2011

(31) 06.05917

(32) 30.06.2006

(33) FR

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ЮС САІД, FR, САБАУНІ АХМЕД, FR, ПЕРЕС  
БАЗІЛЬ, FR, БЕРТЕЛО ПАСКАЛЬ, FR, СПЕДДІНГ  
МАЙКЛ, FR, ДЕЛАГРАНЖ ФІЛІП, FR, КЕНЬЯР ДА-  
НІЕЛЬ-ЕНРІ, FR, МІЛЛАН МАРК, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) EP 0 447 285 A1, 18.09.1991

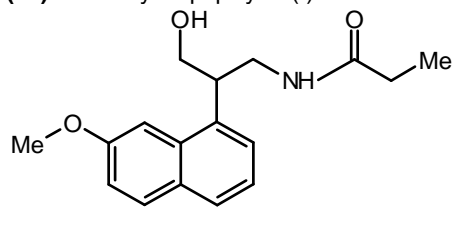
EP 0 721 938 A1, 17.07.1996

US 6 140 372 B1, 31.10.2000

WO 2005/077888 A1, 25.08.2005

US 5 616 614 B1, 01.04.1997

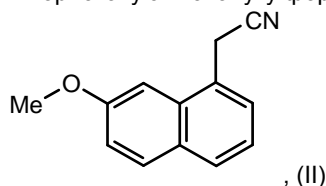
(57) 1. Сполука формули (I):



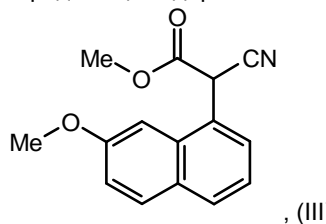
, (I)

її енантіомери і її адитивні солі з фармацевтично  
прийнятною основою.2. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-  
[3-гідрокси-2-(7-метокси-1-  
нафтил)пропіл]пропанамід, її енантіомери і її ади-  
тивні солі з фармацевтично прийнятною основою.3. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-  
[(2S)-3-гідрокси-2-(7-метокси-1-  
нафтил)пропіл]пропанамід, і її адитивні солі з фа-  
рмацевтично прийнятною основою.4. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-  
[(2R)-3-гідрокси-2-(7-метокси-1-

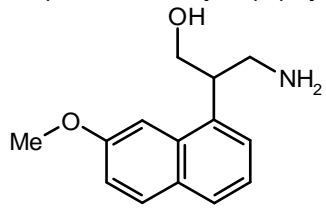
2

нафтил)пропіл]пропанамід, і її адитивні солі з фа-  
рмацевтично прийнятною основою.5. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1,  
який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал  
використовують сполуку формули (II):

, (II)

яку піддають дії диметилкарбонату в основному  
середовищі з одержанням сполуки формули (III):

, (III)

яку піддають відновленню у присутності гідриду, з  
одержанням сполуки формули (IV):

, (IV)

з якою конденсують пропаноїлхлорид, з одержан-  
ням сполуки формули (I), яка може бути очищена  
відповідно до звичайної техніки розділення, яку  
перетворюють, якщо бажано, в її адитивні солі з  
фармацевтично прийнятною основою та енантіо-  
мери якої можуть бути розділені на хіральній ко-  
лонці відповідно до звичайної техніки розділення.

(13) C2

(11) 93190

(19) UA

6. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною основою в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.

7. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування у виробництві лікарських засобів для лікування розладів мелатонінергічної системи.

8. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування у виробництві лікарських засобів для лікування розладів сну, стресу, тривоги, глибокої депресії або зимової депресії, серцево-судинних

патологій, патологій травної системи, безсоння і втоми, викликаній порушенням добового ритму організму, шизофренії, гострих тривожних станів з реакцією паніки, меланхолії, розладів апетиту, ожиріння, безсоння, психотичних розладів, епілепсії, діабетів, хвороби Паркінсона, старечого недомства, різних розладів, асоційованих з нормальним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті, хвороби Альцгеймера, розладів мозкового кровообігу або статевих дисфункцій, як інгібіторів овуляції або імуномодуляторів або для лікування раку.

Даний винахід стосується нових сполук нафталіну, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки за даним винаходом є новими і володіють дуже цінними фармакологічними властивостями, що мають відношення до мелатонінергічних рецепторів.

Численні дослідження за останні десять років продемонстрували ключову роль мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптамін) у багатьох фізіопатологічних явищах і у контролі циркадних ритмів. Однак, час його півжиття є дуже коротким, завдяки тому факту, що він швидко метаболізується. Таким чином, головна зацікавленість полягає у можливості забезпечення клініциста аналогами мелатоніну, які є метаболічно більш стійкими, мають агоністичних або антагоністичний характер і, як може очікуватися, матимуть терапевтичний вплив, який перевищуватиме вплив самого гормону.

В доповнення до їх переважного впливу на розлади циркадних ритмів (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) і розлади сну (Psychopharmacology. 1990, 100, pp. 222-226), ліганди мелатонінергічної системи володіють цінними фармакологічними властивостями у відношенні центральної нервової системи, особливо анксиолітичними і антипсихотичними властивостями (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272) і анальгетичними властивостями (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), а також є корисними при лікуванні хвороби Паркінсона (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) і хвороби Альцгеймера (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). Ці сполуки також продемонстрували свою активність відносно певних видів раку (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), овуляції (Science 1987, 227, pp. 714-720), діабетів (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364) і у лікуванні ожиріння (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (40), pp. 443-446).

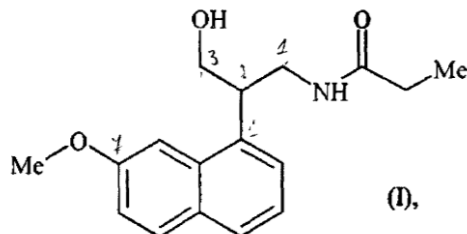
Ці різні дії викликаються за допомогою посередника специфічних мелатонінових рецепторів. Дослідження молекулярної біології продемонстрували існування числа підтипів рецепторів, які здатні до зв'язування цього гормону (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50; WO 97.04094). Для різних видів, включаючи ссавців, можна визначити місцезонашування деяких з цих рецепторів і їх можна охарактеризувати. Для того, щоб краще зрозуміти фізіологічні функції цих рецепторів, дуже

переважним було б мати у наявності селективні ліганди. Крім того, такі сполуки, за допомогою взаємодії селективно з одним або іншим з цих рецепторів, можуть бути відмінними ліками для клініциста у лікуванні патологій, асоційованих з мелатонінергічною системою, деякі з них були згадані вище.

Крім того факту, що вони є новими, сполуки за даним винаходом проявляють дуже сильну афінність до мелатонінергічних рецепторів.

Вони, крім того, мають сильну афінність до 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, який проявляє підсилювальну дію властивостей, які спостерігаються у випадку мелатонінергічних рецепторів, особливо в галузі депресії.

Більш конкретно, даний винахід стосується сполуки формули (I):



її енантіомерів, і її адитивних солей з фармацевтично прийнятною основою.

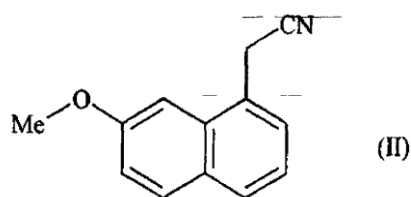
Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

Винахід навіть більш конкретно стосується сполук, які являють собою N-[3-гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід, і 4Г-[(28)-3-гідрокси-2-(7-

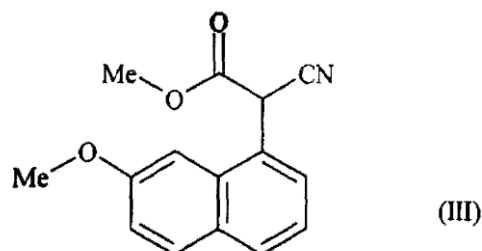
метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід і N-[(2S)-3-гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід.

Адитивні солі переважних сполук винаходу з фармацевтично прийнятною основою утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

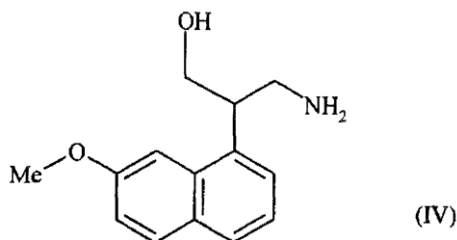
Винахід стосується також способу одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



яку піддають дії диметил карбонату в основному середовищі для одержання сполуки формули (III):



яку піддають відновленню у присутності гідриду, для одержання сполуки формули (IV):



з якою конденсують пропаноїл хлорид, для одержання сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайної техніки розділення, яку перетворюють, якщо бажано, в її адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою та енантіомери якої можуть бути розділені на хіральний колонці відповідно до звичайної техніки розділення.

Фармакологічне дослідження сполук винаходу показало, що вони є нетоксичними, володіють сильною селективною афінністю до мелатонінових рецепторів і володіють значною активністю щодо центральної нервової системи; і, зокрема, терапевтичними властивостями щодо розладів сну, антидепресивними, анксіолітичними, антипсихотичними і анальгетичними властивостями і були виявлені властивості відносно мікроциркуляції, що дає можливість встановити, що сполуки за даним винаходом є корисними у лікуванні стресу, розладів сну, тривоги, зимової депресії або глибокої депресії, серцево-судинних патологій, патологій травної системи, безсоння і втоми завдяки порушенню добового ритму організму, шизофренії, гострих тривожних станів з реакцією паніки, меланхолії, розладів апетиту, ожиріння, безсоння, психотичних розладів, епілепсії, діабетів, хвороби Паркінсона, старечого недоумства, різних розладів, асоційованих з нормальним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті і хвороби Альцгеймера, і розладів мозкового кровообігу. В іншій галузі активності, виявляється що, у лікуванні, сполуки винаходу можуть застосовуватись при

статевих дисфункціях, що вони володіють овуляція-інгібуючими та імунomodуючими властивостями і що вони можуть бути потенційно застосовані у лікуванні раків.

Сполуки будуть переважно застосовуватись у лікуванні глибокої депресії, сезонного емоційного розладу, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій травної системи, безсоння і втоми завдяки порушенню добового ритму організму, розладів апетиту і ожиріння.

Наприклад, сполуки будуть застосовуватись у лікуванні глибокої депресії, сезонного емоційного розладу і розладів сну.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку формули (I) одну або в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які придатні для орального, парентерального, назального, під- або черезшкірного, ректального, черезязикового, очного або респіраторного введення і особливо таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, порційні таблетки, капсули, коржик, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, і ампули, придатні для пиття або ін'єкцій.

Дозування змінюється в залежності від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи терапевтичного призначення або будь-якого пов'язаного лікування і знаходиться в діапазоні від 0,01 мг до 1 г на 24 години за одне або більше введення.

Наступні Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Приклад 1: N-[3-Гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід

Стадія А: Метил ціано(7-метокси-1-нафтил)ацетат

(7-Метокси-нафт-1-ил)ацетонітрил (20 г) розчиняють в 150 мл безводного тетрагідрофурану. Гідрид натрію (202,8 ммоль) додають при температурі навколишнього середовища, і суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Обережно додають диметил карбонат (12 мл), і реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш виливають в льодяну воду, і водну фазу ацилюють 21 мл 37 % розчину хлористоводневої кислоти і потім екстрагують двічі 100 мл ефіру. Органічну фазу промивають водою, висушують, знебарвлюють і випаровують. Одержану олію осаджують з ефіру, і одержаний осад відфільтровують відсмоктуванням і потім перекристалізують, щоб одержати вказану у заголовку сполуку у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 80-82°C

Стадія В: 3-Аміно-2-(7-метокси-1-нафтил)-1-пропанол гідрохлорид

Хлорид алюмінію (80 ммоль), розчинений в 200 мл безводного ефіру, додають до суспензії алюмогідриду літію при 0°C в 300 мл безводного ефіру. Після перемішування протягом 10 хвилин, додають сполуку, одержану на Стадії А (20 ммоль), розчинену в 200 мл безводного ефіру. Через 30 хвилин суміш гідролізують, обережно і в

холодному стані, використовуючи розчин гідроксиду натрію (10 г; 40 мл). Одержаний осад потім відфільтровують і промивають великою кількістю ефіру. Залишок, одержаний після випаровування, переміщують у воду і водну фазу екстрагують ди-хлорметаном. Органічну фазу потім промивають водою, висушують і знебарвлюють, і потім обробляють газоподібним хлороводнем і випаровують. Олію, яку одержують, осаджують з етилацетату, і утворений осад відфільтровують відсмоктуванням і потім перекристалізують, щоб одержати вказану у заголовку сполуку у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 164-166°C

Стадія С: N-[3-Гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід

Сполуку, одержану на Стадії В (3,73 ммоль), розчиняють в 100 мл суміші вода/етилацетат (50/50). Додають карбонат калію (11,2 ммоль) і реакційну суміш охолоджують до 0°C, використовуючи льодяну баню. Краплями додають пропанол хлорид (4,6-ммоль) і суміш перемішують протягом 15 хвилин в холодному стані. Коли реакцію завершено, органічну фазу промивають розчином хлористоводневої кислоти (1M), промивають водою, висушують і випаровують під зниженим тиском. Одержаний розчин перекристалізують з ацетонітрилу, щоб одержати вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 128-129°C

Елементний мікроаналіз:

%	C	H	N
Підраховано:	71,05	7,36	4,77
Знайдено:	70,82	7,39	4,70

Сполуку, одержану у Прикладі 1, очищують на хіральній колонці (R,R) WHELK 0-1 з елюентом толуол/п-пропанол (100/25) і виявлення при 340 нм, щоб одержати продукти Прикладів 2 і 3:

Приклад 2: N-[(2S)-3-Гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід

Приклад 3: N-[(2R)-3-Гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід

#### ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПРИКЛАД А: Дослідження на гостру токсичність

Гостру токсичність оцінюють після орального введення групам, кожна з яких містить 8 мишей (26 ± 2 г). За тваринами спостерігають з регулярними проміжками часу протягом першого дня, і щодня протягом двох тижнів після лікування. Оцінюють LD<sub>50</sub> (доза, яка викликає смерть 50% тварин) і демонструють низьку токсичність сполук за даним винаходом.

ПРИКЛАД В: Тест примусового плавання

Сполуки за даним винаходом досліджують на поведінковій моделі, тест примусового плавання.

Апарат складається з плексигласового циліндра, наповненого водою. Тварин досліджують індивідуально протягом сеансу у 6 хвилин. На початку кожного дослідження, тварину вміщують в центр циліндра. Реєструють час, проведений у нерухомому стані. Вважається, що тварина знаходиться у нерухомому стані, коли вона припиняє робити зусилля і залишається нерухомою на поверхні води,

роблячи тільки ті рухи, які дозволяють їй тримати її голову над водою.

Після введення за 40 хвилин до початку дослідження, сполуки за даним винаходом суттєво зменшують час, проведений у нерухомому стані, що вказує на їх антидепресивну активність.

ПРИКЛАД С: Дослідження на зв'язування мелатонінових MT<sub>1</sub> і MT<sub>2</sub> рецепторів

Експерименти на зв'язування MT<sub>1</sub> і MT<sub>2</sub> рецепторів експерименти проводять, використовуючи 2-[<sup>125</sup>I]-йодмелатонін як посилальний радіоліганд. Радіоактивність, яка зберігається, визначають, використовуючи рідинний сцинтиляційний лічильник.

Порівняльні експерименти на зв'язування потім проводять у трьох повторах, використовуючи різні досліджувані сполуки. Діапазон різних концентрацій досліджують для кожної сполуки. Результати дають можливість визначити афінності зв'язування досліджуваних сполук (K<sub>i</sub>).

Як приклад, сполука, одержана у Прикладі 1, має значення K<sub>i</sub> (MT<sub>1</sub>), що складає 1,4 нМ, і K<sub>i</sub> (MT<sub>2</sub>), що складає 3,2 нМ.

ПРИКЛАД D: Дослідження на зв'язування серотонінергічних 5-HT<sub>2c</sub> рецепторів

Афінність сполук для людського 5-HT<sub>2c</sub> рецептора оцінюють на мембранних препаратах з клітин СНО, які стабільно експресують цей рецептор.

Інкубування проводять в 50 mM TRIS буфері, pH 7,4, який містить 10 mM MgCl<sub>2</sub> і 0,1 % BSA, у присутності [<sup>3</sup>H]-мезулергіну (1 нМ) і 25 фмоль/мл рецептора. Неспецифічне зв'язування визначають у присутності 10 мкМ міансерину.

Реакцію зупиняють шляхом додавання 50 mM TRIS буфера, pH 7,4, з послідовною стадією фільтрування і трьома послідовними промиваннями: радіоактивність, зв'язану з мембранами, які залишаються на фільтрах (GF/B, попередньо оброблений 0,1 % PEI), визначають за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника.

Одержані результати показують, що сполуки за даним винаходом мають афінність для 5-HT<sub>2c</sub> рецептора зі значеннями K<sub>i</sub> < 10 мкМ.

ПРИКЛАД Е: Дія сполук за даним винаходом на циркадні ритми рухової активності щура

Залучення мелатоніну у вплив, через зміну дня і ночі, на більшість фізіологічних, біохімічних і поведінкових циркадних ритмів зробило можливим визначити фармакологічну модель для застосування в пошуку мелатонінергічних лігандів.

Впливи сполук досліджують на численних параметрах і, зокрема, на циркадних ритмах рухової активності, які складають достовірний індикатор активності ендogenous циркадного годинника.

У цьому дослідженні, оцінюють впливи таких сполук на окремій експериментальній моделі, а саме шурі, тимчасово ізольованому (постійна температура).

Експериментальний протокол

Самців шурів віком один місяць піддають, як тільки вони прибувають у лабораторію, впливу світлового циклу: 12 годин світла на 24 години (LD 12:12).

Через 2-3 тижні звикання, їх вмішують у клітки, обладнані колесом, приєднаним до зчитувальної

системи, для того, щоб виявити фази рухової активності і таким чином контролювати добові ритми (LD) або циркадні ритми (DD).

Як тільки ритми, які зчитуються, показують стійку модель світлового циклу LD 12: 12, щурів вміщують у постійну темряву (DD).

Через два - три тижні, коли чітко встановлюють вільне протікання (ритм, який відображає ритм ендogenousного годинника), щурам забезпечують щоденне введення сполуки, яку досліджують.

Спостереження здійснюють за допомогою візуалізації ритмів активності:

- вплив на ритми активності циклом світло / темрява,
- зникнення впливу на ритми у постійній темряві,
- вплив на активність шляхом щоденного введення сполуки; скороминущий або тривалий вплив.

Система програмного забезпечення робить можливим:

- виміряти тривалість та інтенсивність активності, період ритму тварин під час вільного протікання і під час лікування,
- можливо, продемонструвати шляхом спектрального аналізу існування циркадного і нециркадного (наприклад ультрадіанного) компонентів.

#### Результати

Сполуки за даним винаходом безумовно потужно впливають на циркадні ритми через мелатонінергічну систему.

ПРИКЛАД F: Дослідження з використанням кліток в циклі світло/темрява

Сполуки за даним винаходом досліджують на поведінковій моделі, дослідження з використанням

кліток в циклі світло/темрява, яке дозволяє продемонструвати анксиолітичну активність сполук.

Апарат складається з двох полівінілових коробок, покритих плексигласом. Одна з коробок знаходиться у темряві. Лапу розміщують над іншою коробкою, одержуючи інтенсивність світла приблизно 4000 люксів в центрі коробки. Непрозорий пластичний тунель відокремлює світлу коробку від темної коробки. Тварин досліджують індивідуально протягом сеансу у 5 хвилин. Підлогу кожної коробки очищують між кожним сеансом. На початку кожного дослідження, мишу вміщують у тунель, головою до темної коробки. Час, який проводить миша в освітленій коробці, і кількість проходжень через тунель реєструють після першого входження в темну коробку.

Після введення сполук за 30 хвилин до початку дослідження, сполуки за даним винаходом суттєво збільшують час, проведений в освітленій клітці, і кількість проходжень через тунель, що демонструє анксиолітичну активність сполук за даним винаходом.

ПРИКЛАД G: Фармацевтична композиція: Таблетки

1000 таблеток, кожна з яких містить 5 мг

N-[3-гідрокси-2-(7-метокси-1-нафтил)пропіл]пропанамід (Приклад 1)	5г
Пшеничний крохмаль	20г
Маїсовий крохмаль	20г
Лактоза	30г
Стеарат магнію	2г
Кремнезем	1г
Гідроксипропілцелюлоза	2г