



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008143180/04, 02.04.2007

(30) Конвенционный приоритет:  
03.04.2006 GB 0606774.8

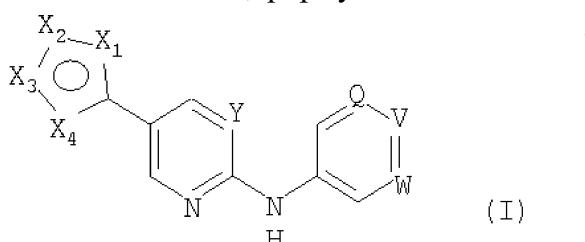
(43) Дата публикации заявки: 10.05.2010 Бюл. № 13

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 05.11.2008(86) Заявка РСТ:  
EP 2007/053155 (02.04.2007)(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/113276 (11.10.2007)Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
ГЛАТТХАР Ральф (DE),  
КАРКАШ Давид (CH),  
ШПАНКА Карстен (DE),  
ВРАНЕЗИК Иван-Тома (CH),  
ТРОКСЛЕР Томас Й. (CH)

## (54) НОВЫЕ БИАРИЛАМИНЫ

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение, формулы



в которой

- (i) X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из CR<sup>1</sup>, CO, N, NR<sup>2</sup>, O и S,
- (ii) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, замещенного алкила, бензила, замещенного бензила, фенила и замещенного фенила, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> образуют вместе с атомами, к которым они присоединены, углеводородный цикл, замещенный углеводородный цикл, гетероцикл или замещенный гетероцикл,
- (iii) Y представляет собой CH, CR<sup>3</sup> или N
- (iv) V представляет собой CH, CR<sup>4</sup> или N
- (v) Q представляет собой CH, CR<sup>5</sup> или N

RU 2008 143 180 A

RU 2008 143 180 A

(vi) W представляет собой CH, CR<sup>6</sup> или N, и

(vii) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из OH, галогена, алкила, трифторалкила, алcoxигруппы, трифторалкоксигруппы и CN;

и его фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сольваты, гидраты и N-оксиды.

2. Соединение по п.1, где Y представляет собой CH или CCl.

3. Соединение по п.1, где Q представляет собой CH или N.

4. Соединение по п.1, где W представляет собой CH.

5. Соединение по п.1, где V представляет собой CCl или CCH<sub>3</sub>.

6. Соединение по п.1, где один из фрагментов X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> представляет собой N, еще один из фрагментов X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> представляет собой NR<sup>2</sup>, следующий из фрагментов X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> представляет собой CR и оставшийся из фрагментов X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> представляет собой CH или N.

7. Соединение по п.1, где X<sub>1</sub> представляет собой N.

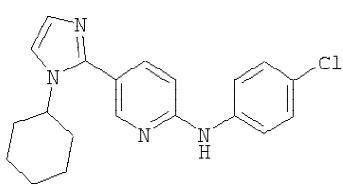
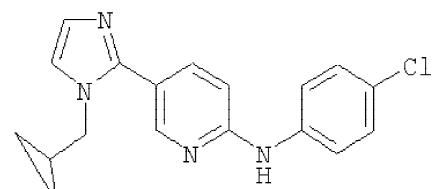
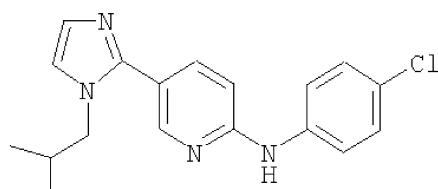
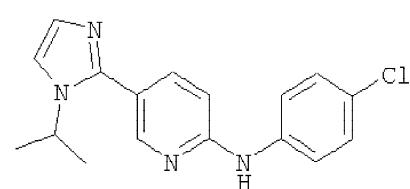
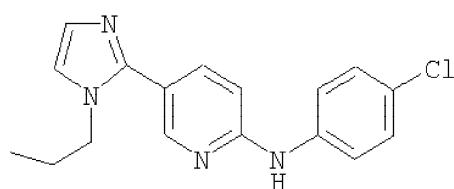
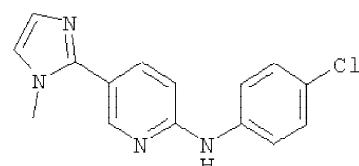
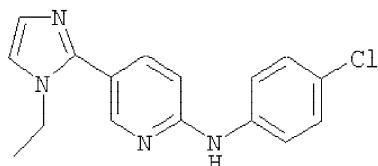
8. Соединение по п.1, где X<sub>4</sub> представляет собой NR<sup>2</sup>.

9. Соединение по п.1, где X<sub>3</sub> представляет собой CR<sup>1</sup>.

10. Соединение по п.1, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sup>1</sup> или N.

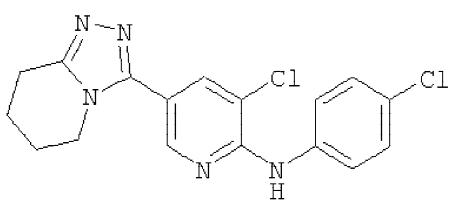
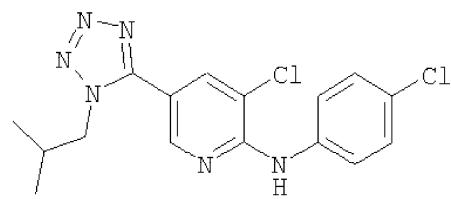
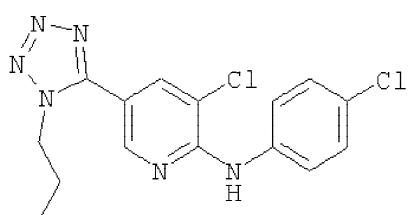
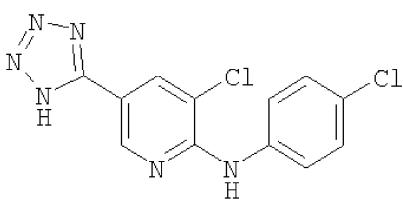
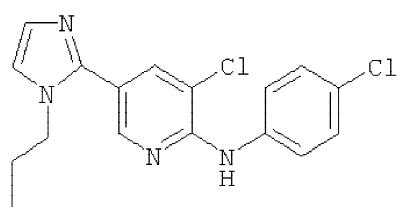
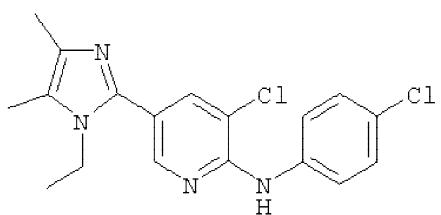
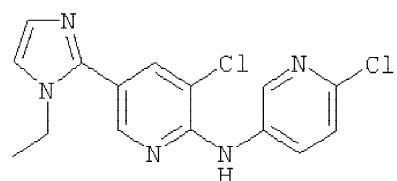
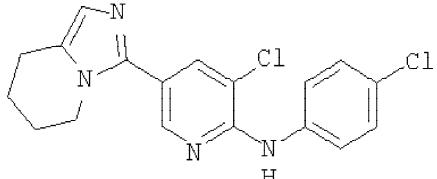
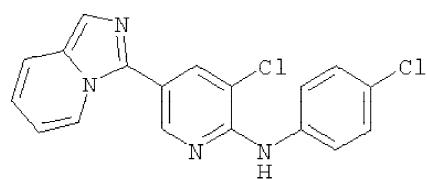
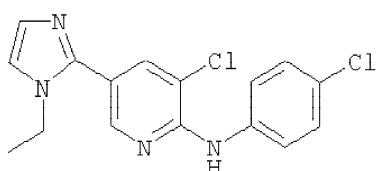
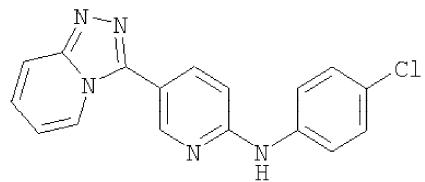
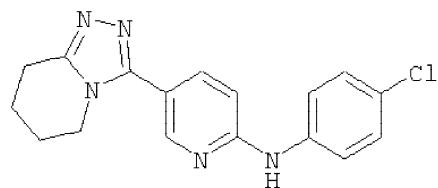
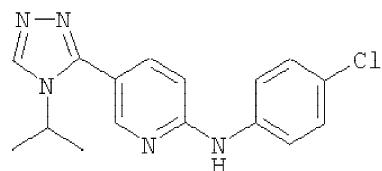
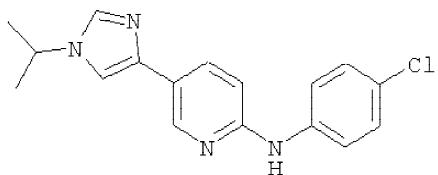
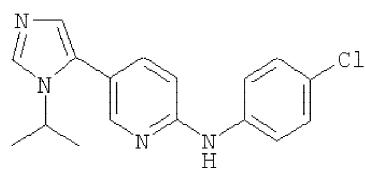
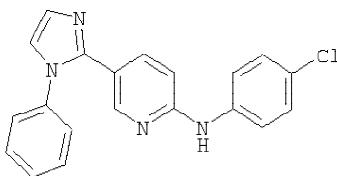
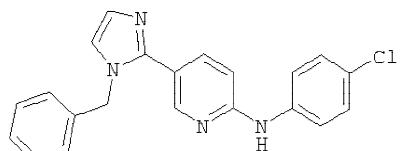
11. Соединение по п.1, где X<sub>1</sub> представляет собой N, X<sub>2</sub> представляет собой CH, X<sub>3</sub> представляет собой CH или CCH<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> представляет собой NR<sup>2</sup>, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, и необязательно R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> образуют вместе с атомами, к которым они присоединены, шестичленное кольцо.

12. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:



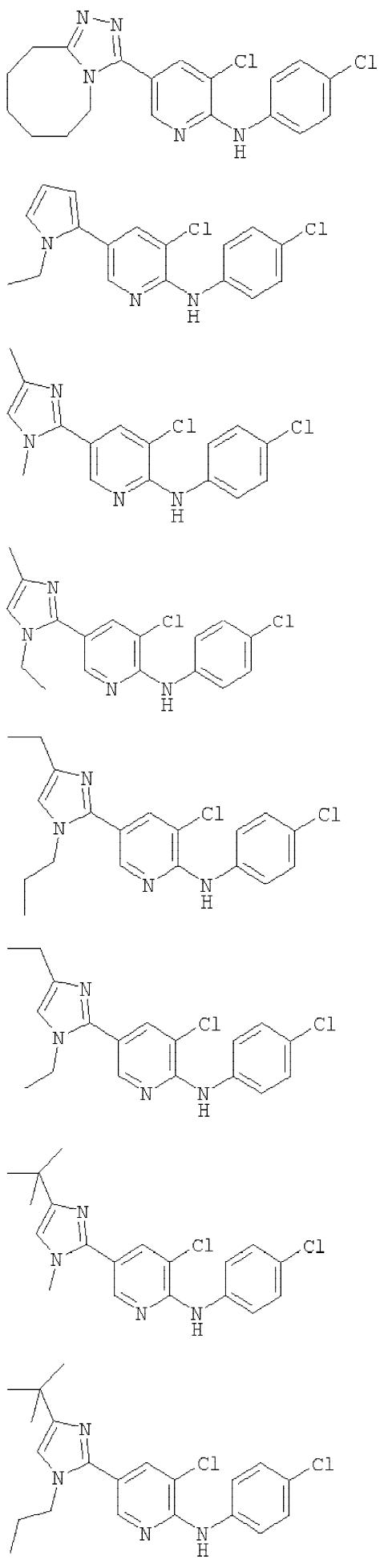
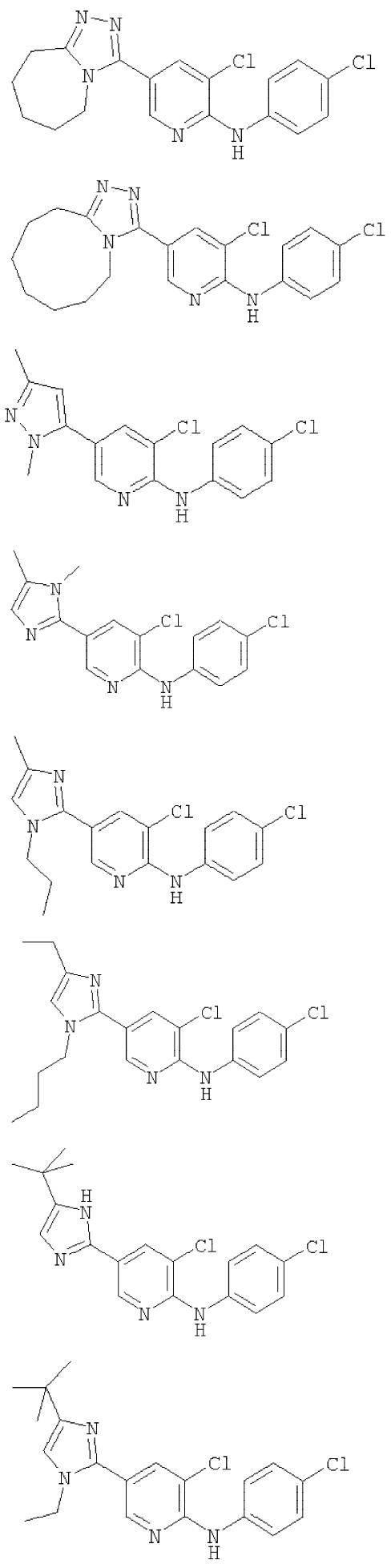
R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A

R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A



Стр.: 3

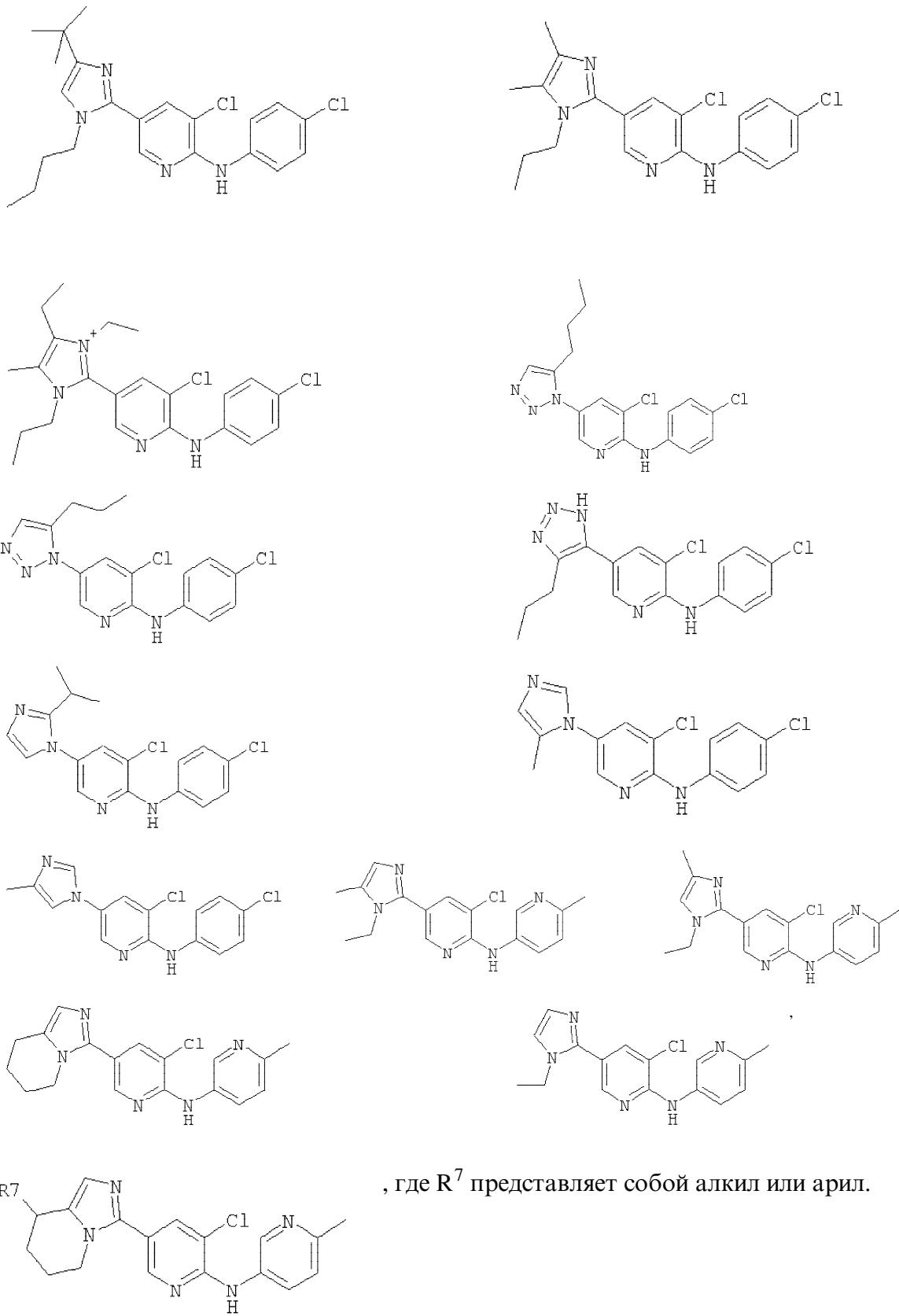
R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A



R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A

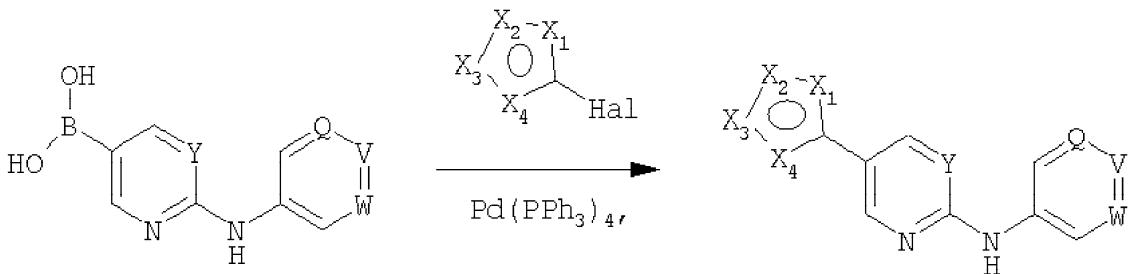
R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A

R U 2 0 0 8 1 4 3 1 8 0 A



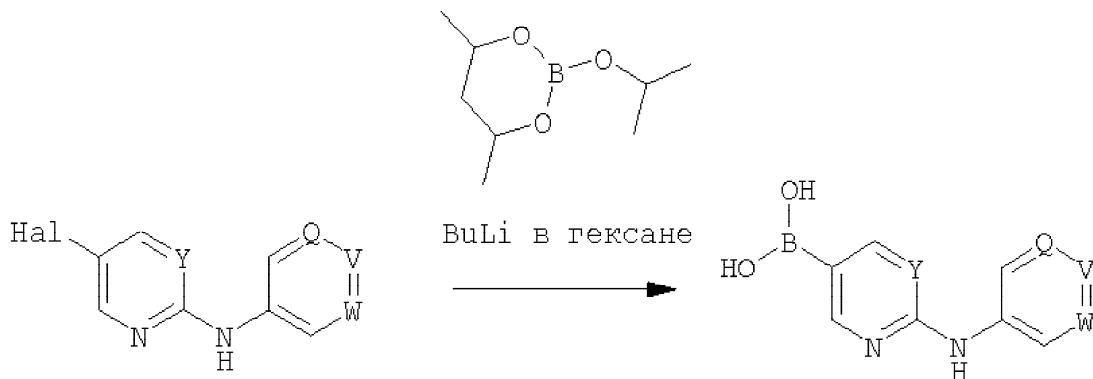
13. Соединение по п.1, где соединение находится в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

14. Способ получения соединения по одному из предшествующих пунктов, включающий стадию (A)



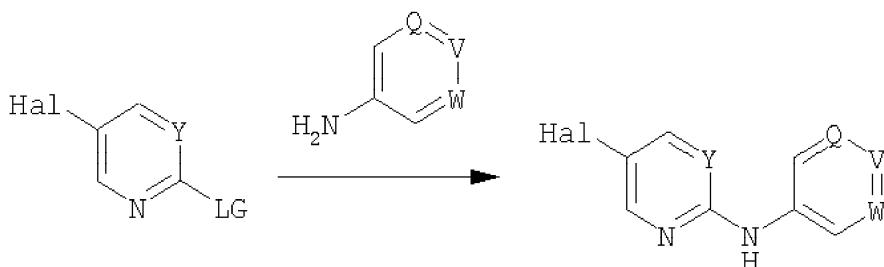
15. Способ по п.14, в котором дополнительно используют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , метанол и инертный растворитель, предпочтительно бензол.

16. Способ по п.14, включающий стадию (Б)



при этом стадию (Б) осуществляют до стадии (А).

17. Способ по п.14, включающий стадию (В)



при этом стадию (В) осуществляют до стадии (А) или стадии (Б).

18. Способ по п.17, включающий стадию (А), (Б), (В) в порядке (В)→(Б)→(А).

19. Способ по п.14, в котором

(i) Y представляет собой CH или CCl

(ii) Q представляет собой CH или N

(iii) W представляет собой CH

(iv) V представляет собой CCl или  $\text{CCl}_3$ , и

(v) один из фрагментов  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  представляет собой N, еще один из

фрагментов  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  представляет собой  $\text{NR}^2$ , следующий из фрагментов  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  представляет собой  $\text{CR}^1$  и оставшийся из фрагментов  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  представляет собой CH или N.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из пп.1-13 и фармацевтический носитель или разбавитель.

21. Соединение по п.1, необязательно включающее формулы (II), (III) и (IV), для применения в качестве лекарственного средства.

22. Применение соединения по одному из пп.1-13, необязательно включающее формулы (II), (III) и (IV), для получения лекарственного средства для предотвращения, лечения или замедления прогрессирования расстройств, связанных с нарушениями глутаматергической передачи сигнала, расстройств желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, а также нервной системы, опосредованных полностью или

частично mGluR5a.

23. Применение по п.22, где расстройства нервной системы, опосредованные полностью или частично mGluR5a, выбраны из группы, состоящей из острых, травматических и хронических дегенеративных процессов нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и синдром ломкой X-хромосомы, расстройства, обусловленные химическими веществами, психические заболевания, такие как шизофрения, аффективные и тревожные расстройства. Расстройства, обусловленные химическими веществами, включают расстройства, связанные с неправильным употреблением препаратов, с зависимостью от химических веществ и с отказом от употребления препаратов. Тревожные расстройства включают паническое расстройство, социальные и специфические фобии, тревогу, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) и генерализованное тревожное расстройство (GAD). Аффективные расстройства включают депрессивные (глубокая депрессия, дистимия, неспецифические депрессивные расстройства) и биполярные расстройства (биполярные расстройства I и II типа), когнитивные расстройства, когнитивное нарушение и/или синдром нарушения внимания, боль и зуд.

24. Применение по п.22, где расстройства мочевыводящих путей, включают состояния, связанные с болью и/или дискомфортом мочевыводящих путей и гиперактивным мочевым пузырем (OAB).

25. Применение по п.22, где расстройства желудочно-кишечного тракта, выбраны из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (FGID), как, например, функциональная диспепсия (FD), болезнь гастроэзофагеального рефлюкса (GERD), синдром раздраженной кишки (IBS), функциональное вздутие, функциональная диарея, хронический запор, функциональные расстройства желчевыводящих путей.

26. Применение по п.22, где расстройства, связанные с нарушениями глутаматергической передачи сигнала выбраны из группы, состоящей из эпилептогенеза, включая нейрональную защиту после эпилептического статуса, церебральную ишемию, особенно, острую ишемию, ишемическое заболевание глаза, мышечные спазмы, такие как местная или общая спастичность, кожные воспаления, расстройства, связанные с ожирением, и, в особенности, судороги или боли.