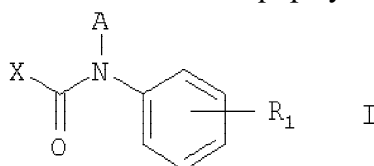
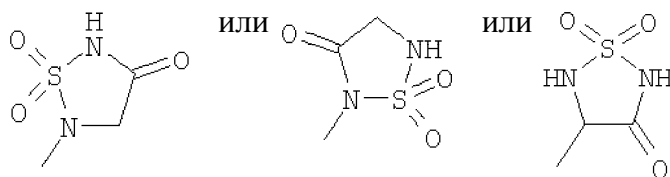
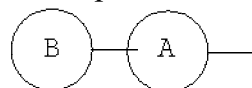




**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2009110243/04**, 21.08.2007(30) Конвенционный приоритет:
23.08.2006 EP 06119350.4(43) Дата публикации заявки: **27.09.2010** Бюл. № 27(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **23.03.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/007360 (21.08.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2008/022771 (28.02.2008)Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"**(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
**БАУМАНН Карл (АТ),
БИЛЛИХ Андреас (АТ),
ОБЕРХАУЗЕР Берндт (АТ)****(54) АМИДЫ КАК ИНГИБИТОРЫ СФИНГОМИЕЛИНА****(57) Формула изобретения****1. Соединение формулы**где А представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил,R₁ представляет собой группу Y-R₂,Y отсутствует или представляет собой (C₁₋₄)алкилен, который необязательно замещен галогеном,R₂ представляет собой -P(O)(OH)(OH) или группу формулы

X представляет собой группу формулы



где цикл А представляет собой (C₅₋₁₂)циклоалкилен, (C₅₋₁₂)циклоалкинилен или фенилен и

цикл В представляет собой незамещенный (C₅₋₁₂)циклоалкил, (C₅₋₁₂)циклоалкенил или (C₆₋₁₂)арил, или (C₅₋₁₂)циклоалкил, (C₅₋₁₂)циклоалкенил или (C₆₋₁₂)арил, замещенный R₅, где

R₅ представляет собой галоген, гало(C₁₋₄)алкил, гало(C₁₋₄)алкилокси, карбоксильную, нитро, amino, фосфорсодержащую группу, серосодержащую группу, ацил или ацилоксигруппу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, кроме СО-группы, или

R₅ представляет собой -ZR₆-группу, где

Z отсутствует или представляет собой NH, O или S и

R₆ представляет собой водород, если Z присутствует, или

R₆ представляет собой, например, если Z присутствует или отсутствует, (C₃₋₁₂)циклоалкил, (C₅₋₁₂)циклоалкенил, (C₆₋₁₂)арил или гетероцикл, в том числе ароматический и алифатический гетероцикл, содержащий от 3 до 12 атомов в кольце, например 5 или 6, и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или

(C₁₋₂₂)алкил, такой, как (C₁₋₁₂)алкил, (C₂₋₂₂)алкенил, такой, как (C₂₋₁₂)алкенил, или (C₂₋₂₂)алкинил, такой, как C₍₂₋₁₂₎алкинил, где указанные алкил, алкенил или алкинил являются незамещенными или замещенными (C₆₋₁₂)арильным радикалом, или

пролекарство соединения формулы I, которое представляет собой соединение формулы I, где R₂ представляет собой фосфоэфирную или фосфоамидную (амидированную) группу, например, в солевой форме, в которой фосфоэфирная или амидная (амидированная) часть представляет собой гидролизуемую группу, или

пролекарство соединения формулы I, которое представляет собой соединение формулы I, где азот амидной группы замещен на группу, которая является гидролизуемой.

2. Соединение формулы I по п.1, где

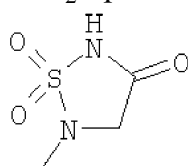
А представляет собой водород, метил или этил,

R₁ представляет собой группу Y-R₂,

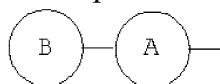
Y отсутствует или представляет собой -CH₂-, -CF₂- или -CF₂-CF₂- группы,

R₂ представляет собой -P(O)(OH)(OH) или

R₂ представляет собой группу формулы



Х представляет собой группу формулы

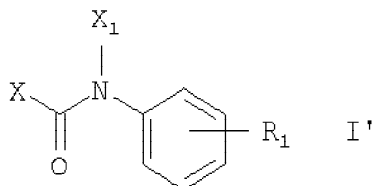


цикл А представляет собой незамещенный фенилен или адамантилен и цикл В представляет собой фенил, где фенил незамещен или замещен гексилем, гидроксидом, метокси, бutoкси, октилокси, децилокси или бензилоксигруппами.

3. Соединение формулы I по п.1 или 2, где А представляет собой водород.

4. Соединение формулы I по п.1 или 2, где А представляет собой (C₁₋₄)алкил.

5. Соединение формулы I по п.1 или 2, которое представляет собой соединение формулы

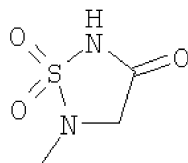


где R_1 представляет собой группу $Y-R_2$ или $Y-R_2'$,

Y отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CF_2-$ или $-CF_2-CF_2-$ группы,

R_2 представляет собой $-P(O)(OH)(OH)$ или

R_2 представляет собой группу формулы

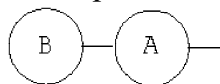


R_2' представляет собой $-P(O)(OR_3)(OR_4)$ где R_3 и R_4 независимо друг от друга представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил и где, по крайней мере, один из R_3 и R_4 представляет собой $C_{(1-4)}$ алкил, или

R_2' представляет собой $-P(O)(OR_3')(OR_4')$, в котором R_3' и R_4' независимо друг от друга представляют собой водород или $C_{(1-4)}$ алкил, где алкил замещен $C_{(1-6)}$ алкилкарбонилокси группой, и где, по крайней мере, один из R_3' и R_4' не является водородом, или

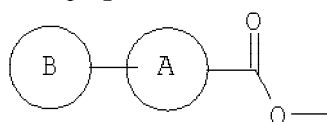
R_2' представляет собой $-P(O^-)(O)(O-CH_2-CH_2-N^+(C(CH_3)_3))$,

X представляет собой группу формулы



где цикл A представляет собой незамещенный фенилен или адамантилен и цикл B представляет собой фенил, где фенил незамещен или замещен гексилем, децилом, гидроксигруппами, метоксигруппами, бутоксигруппами, например, n -бутокси, гептилокси, октилокси, децилокси или бензилокси, и

X_1 представляет собой водород или группу формулы

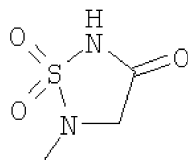


где цикл A и цикл B представляют собой то же, что определено выше, при условии, что

либо X_1 не является водородом, либо R_1 представляет собой $-Y'-R_2$, или

X_1 не является водородом и R_1 представляет собой $-Y'-R_2$,

и при условии, что если R_2 представляет собой группу формулы



то R_1 представляет собой $-Y'-R_2$.

6. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

[3-(1,1,4-Триоксо-1лямбда*6*-[1,2,5]тиадиазолидин-2-ил)-фенил]-амида 4'-октилокси-бифенил-4-карбоновой кислоты,

{2-[(4'-Октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоновой кислоты,

{2-[(4'-Гексил-дифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоновой кислоты,

[illegible]

RU 2009110243 A

RU 2009110243 A

{2-[(Дифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоновой кислоты,
{2-[(4'-Бутоксидифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоновой кислоты,
[2-({2-[(4'-Гексилдифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-гидроксифосфоилокси)-этил]-триметил-аммония,
Метилэтилового эфира (дифтор-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (1,1,2,2-тетрафтор-2-{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонилокси)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
Гидроксидифенил-4-карбонилокси-амино-бензил}-фосфоилоксиметилового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты,
(2,2-Диметилпропионилоксиметокси)-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоилоксиметилового эфира 2,2-диметилпропионовой кислоты,
Диэтилового эфира (дифтор-{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонилокси)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (1,1,2,2-тетрафтор-2-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (1,1,2,2-тетрафтор-2-{3-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
(Дифтор-{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонилокси)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
(1,1,2,2-Тетрафтор-2-{3-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
(1,1,2,2-Тетрафтор-2-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (2-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (2-{3-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (2-{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфорной кислоты,
(2-{2-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
(2-{3-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
(2-{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-этил)-фосфоновой кислоты,
{4-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира {3-[(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-бензил}-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира ({2-[этил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-дифторметил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (дифтор-{2-[метил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Метилэтилового эфира (дифтор-{2-[метил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (дифтор-{4-[метил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Метилэтилового эфира (дифтор-{4-[метил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,
Диэтилового эфира (дифтор-{3-[метил-(4'-Октилоксидифенил-4-карбонил)-амино]-

фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,

Метилэтилового эфира (дифтор-{3-[метил-(4'-октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,

Моноэтилового эфира (дифтор-{3-[метил-(4'-октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,

(Дифтор-{4-[метил-(4'-октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты,

(Дифтор-{2-[метил-(4'-октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты, и

(Дифтор-{3-[метил-(4'-октилокси-дифенил-4-карбонил)-амино]-фенил}-метил)-фосфоновой кислоты;

7. Соединение по п.1 или 6, находящееся в форме соли.

8. Соединение по п.1 или 6 для использования в качестве фармацевтического средства.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 в сочетании с, по крайней мере, одним фармацевтическим эксципиентом.

10. Способ лечения расстройств, опосредованных активностью сфингомиелиназы (aSMase), который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.

11. Соединение по п.1 или 6 для изготовления лекарства для лечения расстройств, опосредованных активностью сфингомиелиназы (aSMase).

12. Комбинация соединения по любому из пп.1-8 с, по крайней мере, одним другим лекарственным веществом.

13. Соединение по п.1 или 6 в комбинации с, по крайней мере, одним другим лекарственным веществом для использования в качестве фармацевтического средства или в качестве фармацевтического средства для лечения расстройств, опосредованных активностью aSMase или для изготовления лекарства для лечения расстройств, опосредованных активностью aSMase.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из
диэтилового эфира [1,1,2,2-тетрафтор-2-(2-нитро-фенил)-этил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [дифтор-(3-нитро-фенил)-метил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [1,1,2,2-тетрафтор-2-(3-нитро-фенил)-этил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [1,1,2,2-тетрафтор-2-(4-нитро-фенил)-этил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [(2-этиламино-фенил)-дифтор-метил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [дифтор-(2-гидроксиамино-фенил)-метил]-фосфоновой кислоты,
диэтилового эфира [(3-этиламино-фенил)-дифтор-метил]-фосфоновой кислоты, и
диэтилового эфира (3-нитро-фенилэтинил)-фосфоновой кислоты.