

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013128602/04, 22.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.11.2010 ЕР 10382314.2

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2014 Бюл. № 36

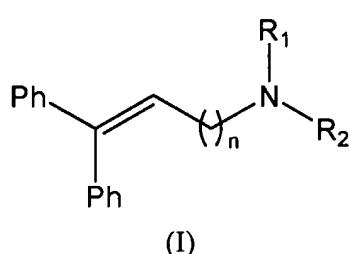
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 24.06.2013(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2011/070620 (22.11.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/069442 (31.05.2012)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)(72) Автор(ы):  
РОДЕС СОЛАНЕС Рока (ES),  
ГАРСИЯ ДОМИНГЕС Нефтали (ES),  
ЛОПЕС ОРТЕГА Беатрис (ES),  
АЛЬВАРЕС ДЕ МОН СОТО Мельчор (ES),  
ДЕ ЛА ЭРА МАРТИНЕС Антонио (ES),  
МУНЬОС МУНЬОС Ан (ES),  
ЛЕДО ГОМЕС Франсиско (ES)

RU 2013128602 A

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛАМИНА: ПРИМЕНЕНИЕ, СПОСОБ СИНТЕЗА И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его соль, пролекарство или сольват:



где Ph обозначает фенил;  
n равно 2, 3 или 4;  
R<sub>1</sub> выбран из группы, включающей атом водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;  
R<sub>2</sub> обозначает радикал формулы -[[CH(R<sub>3</sub>)]<sub>m</sub>-R<sub>4</sub>], где m равно 1;  
R<sub>3</sub>, где предусмотрен, выбран из группы, включающей атом водорода, фенил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;  
R<sub>4</sub> выбран из группы, включающей радикалы: незамещенный гетероарил, замещенный гетероарил и замещенный арил,

R U 2 0 1 3 1 2 8 6 0 2 A

причем указанные заместители выбраны из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> арилалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, F, Cl, Br, I, трифторметил, циано, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub> или -C(O)R<sub>e</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо выбраны из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, фенила и трифторметила; или

если R<sub>1</sub> и/или R<sub>3</sub> отличны от атома водорода, то R<sub>4</sub> также может обозначать незамещенный фенил; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероарильную группу, в которой указанные заместители такие, как определено выше,

при условии, что:

2-[(4,4-дифенилбут-3-ениламино)метил]фенол,

3-[(4,4-дифенилбут-3-ениламино)метил]-фенол,

5-[(4,4-дифенилбут-3-ениламино)метил]-2-метоксиленол,

4-[(4,4-дифенилбут-3-ениламино)метил]-2,6-дифторфенол,

бензил-(5,5-дифенилпент-4-енил)этиламин,

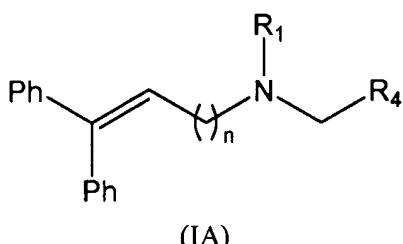
6-хлор-9-(4,4-дифенилбут-3-енил)-9Н-пуурин,

9-(4,4-дифенилбут-3-енил)-9Н-пуурин-6-иламин, и

5-(4,4-дифенилбут-3-енил)-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[4,5-с]пиридин-3-ол не включены в формулу (I).

2. Соединение по п.1, где каждый из указанных заместителей выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> арилалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, F, Br, I, трифторметил, циано, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub> или -C(O)R<sub>e</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо выбраны из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, фенила и трифторметила и R<sub>c</sub> выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, фенил и трифторметил, при условии, что -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) не является NH<sub>2</sub>.

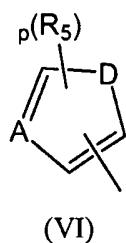
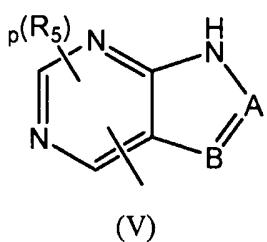
3. Соединение по п.1 или 2 формулы (IA) или его соль, пролекарство и/или сольват



где Ph, n, R<sub>1</sub> и R<sub>4</sub> такие, как определено в любом из предыдущих пунктов.

4. Соединение по п.3, где R<sub>4</sub> обозначает незамещенный гетероарил или замещенный гетероарил, выбранный из группы, включающей тиенил, фурил, пиридил, 1Н-бензимидазол, 9Н-пуурин, 1Н-имидазол и 1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин.

5. Соединение по п.1, где R<sub>4</sub> обозначает группу формулы (V) или (VI)

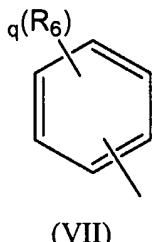


где А и В независимо выбраны из -CH- и -N-;  
Д независимо выбран из группы, включающей -O-, -S- и -NH-;  
р равно целому числу 0, 1, 2 или 3;  
каждый R<sub>5</sub> выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, фенил, фенилметил,  
5- или 6-членный гетероарил, F, Br, I, трифторметил, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -SR<sub>d</sub> или -C(O)R<sub>e</sub>;  
где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо выбраны из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, фенила и  
трифторметила, при условии, что в соединении формулы (V) -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) не является  
-NH<sub>2</sub>:

причем указанная группа формулы (V) или (VI) присоединена к остатку молекулы  
через любое из свободных положений.

6. Соединение по п.1, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, к которому они  
присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, включающей 1Н-бензимидазол,  
1Н-пурин, 1Н-имидазол и 1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин.

7. Соединение по п.1, где R<sub>4</sub> обозначает группу формулы (VII)

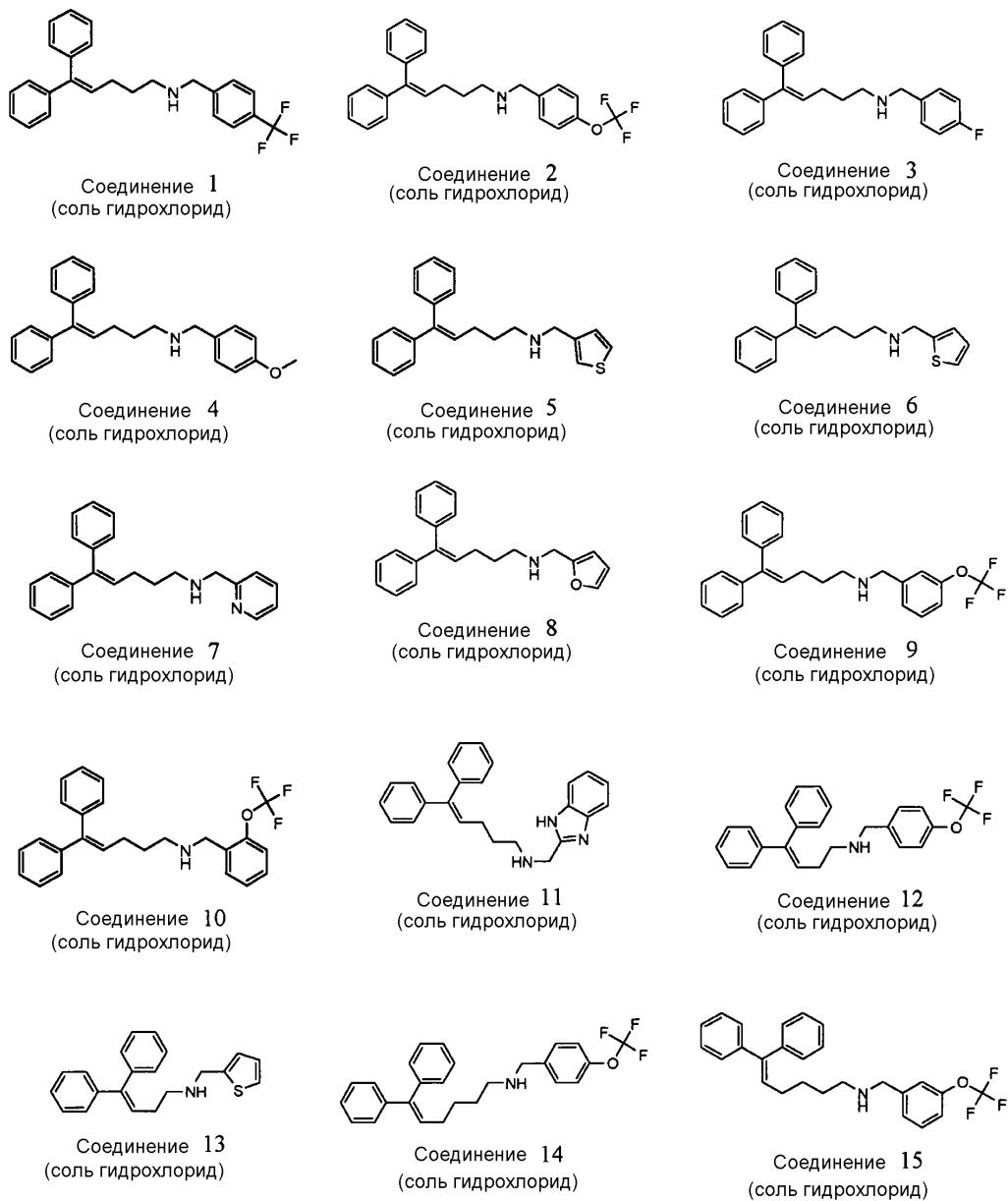


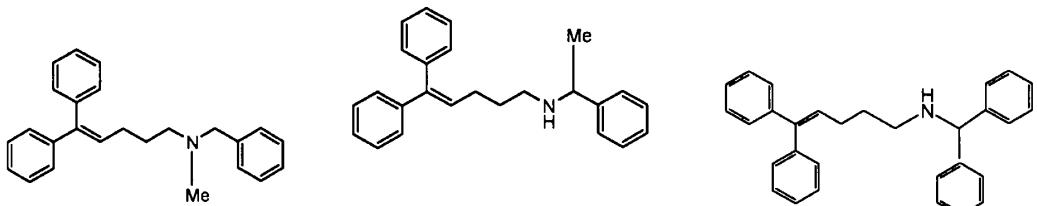
где R<sub>6</sub> выбран из группы, включающей -OCF<sub>3</sub>, OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, F, Cl, Br, I и -CN; и q  
равно целому числу 1, 2 или 3, и указанная группа формулы (VII) присоединена к остатку  
молекулы через любое из свободных положений.

8. Соединение по п.1, где R<sub>1</sub> обозначает атом водорода или метил.

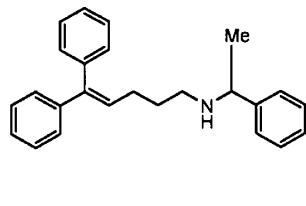
9. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

R U 2013128602 A

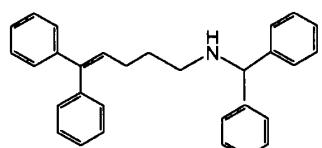




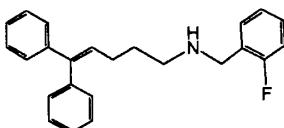
Соединение 16  
(соль гидрохлорид)



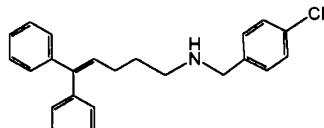
Соединение 17  
(соль гидрохлорид)



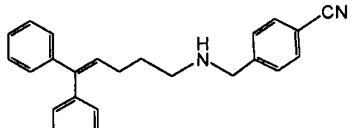
Соединение 18  
(соль гидрохлорид)



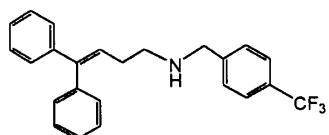
Соединение 19  
(соль гидрохлорид)



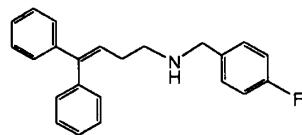
Соединение 20  
(соль гидрохлорид)



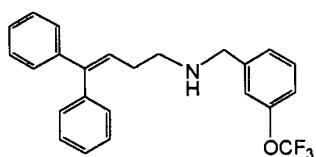
Соединение 21  
(соль гидрохлорид)



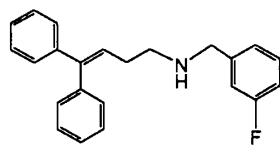
Соединение 22  
(соль гидрохлорид)



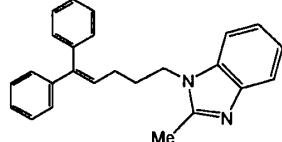
Соединение 23  
(соль гидрохлорид)



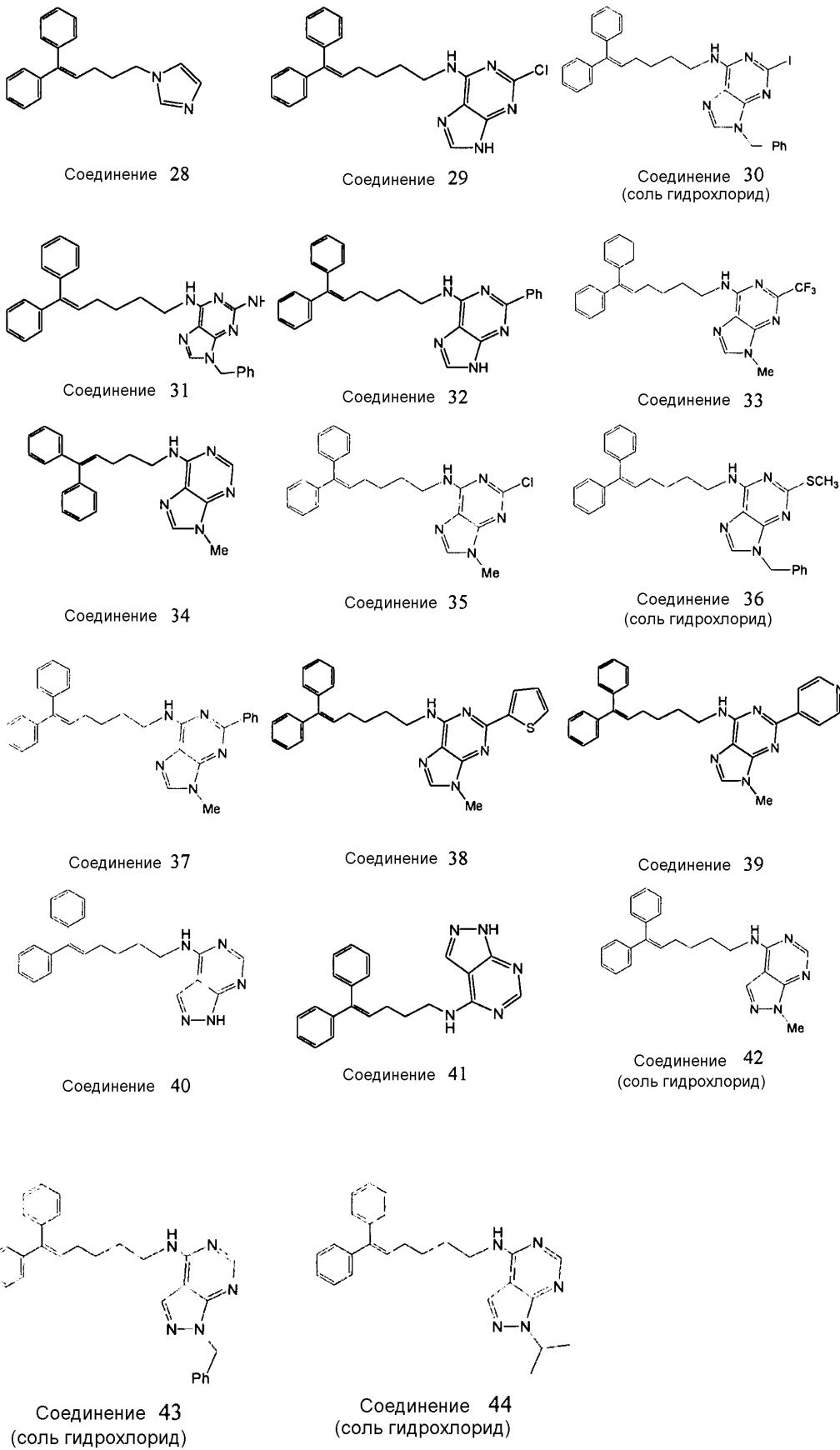
Соединение 25  
(соль гидрохлорид)



Соединение 26  
(соль гидрохлорид)



Соединение 27

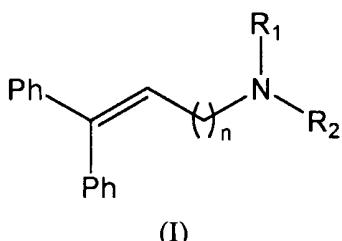


или его соль, пролекарство и/или сольват.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или сольват и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

R U 2 0 1 3 1 2 8 6 0 2 A

11. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата:



где Ph обозначает фенил;

n равно 2, 3 или 4;

R<sub>1</sub> выбран из группы, включающей атом водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub> обозначает радикал формулы -[[CH(R<sub>3</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub>], где

m равно целому числу 1, 0 или 2;

каждый R<sub>3</sub>, где предусмотрен, выбран из группы, включающей атом водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>4</sub> выбран из группы, включающей радикалы: незамещенный гетероарил, замещенный гетероарил, незамещенный арил и замещенный арил,

причем указанные заместители выбраны из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> арилалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, F, Cl, Br, I, трифторметил, циано, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub> или -C(O)R<sub>e</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо выбраны из атома водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, фенила и трифторметила; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную гетероарильную группу, в которой указанные заместители такие, как определено выше;

с целью производства лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний.

12. Применение по п.11, где воспалительное заболевание выбрано из группы, включающей воспалительное заболевание кишечника (IBD), ревматоидный артрит (RA), доброкачественную гиперплазию простаты, болезнь Барретта, астму, восстановление скелетных мышц и сухожилий, язвенный колит, лейшманиоз и аутоиммунные заболевания, предпочтительно болезнь Крона.

13. Применение по п.11, где заболевание является раковым заболеванием.

14. Применение по п.11, где заболевание является раковым заболеванием, выбранным из группы, включающей метастаз, рак груди, рак пищевода, рак толстой кишки, карциному толстой кишки, рак желудка, лейкемию, меланому, карциному матки, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак яичника, карциномы яичников, рак простаты, почечный рак, рак печени, карциному поджелудочной железы, рак почек, рак мочевого пузыря, рак простаты, testikuлярный рак, рак костей, рак кожи, саркому, саркомы Капоши, опухоли головного мозга, миосаркомы, нейробластомы, лимфомы и множественную миелому.

A  
2 0 1 3 1 2 8 6 0 2  
R U