



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

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008143670/04, 10.04.2007

(30) Конвенционный приоритет:
10.04.2006 EP 06007534.8

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2010 Бюл. № 14

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 10.11.2008(86) Заявка РСТ:
PT 2007/000016 (10.04.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/117165 (18.10.2007)

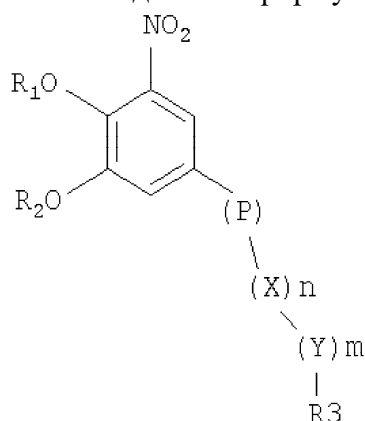
Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой,
рег.№ 554

(71) Заявитель(и):

БИАЛ - ПОРТЕЛА ЭНД КА., С.А. (PT)

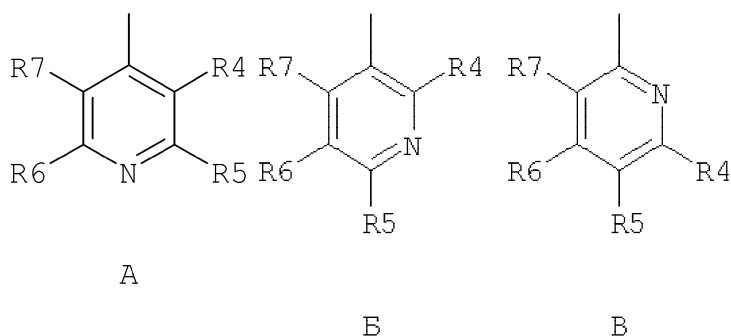
(72) Автор(ы):

**ЛИРМОНТ Дэвид Александр (PT),
КИСС Ласло Эрно (PT),
ЛИЛ ПАЛМА Педру Нуну (PT),
ДУШ САНТУШ ФЕРРЕЙРА Умберто (PT),
АРАУЖУ СУАРИШ ДА СИЛВА (PT)**

(54) НОВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**(57) Формула изобретения****1. Соединение формулы I****I**

где R_1 и R_2 независимо друг от друга представляют собой водород или группу, которая гидролизуется при физиологических условиях, возможно замещенный низший алканоил или ароил; X представляет собой метиленовую группу; Y представляет собой атом кислорода, азота или серы; n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, и m представляет собой число 0 или 1; R_3 представляет собой группу пиридина согласно

формуле А, Б или В, которая присоединяется, как показано, неотмеченной связью:



где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -тиоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{12} -арилокси или C_6 - C_{12} -тиоарильную группу, C_1 - C_6 -алканоил или C_7 - C_{13} -ароильную группу, амина, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино, C_3 - C_{12} -циклоалкиламино, C_3 - C_{12} -гетероциклоалкиламино, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_6 - C_{12} -арилсульфонил, галоген, C_1 - C_6 -галоалкил, трифторметил, циано, нитро или гетероарильную группу; или два или более взятых вместе остатка R_4 , R_5 , R_6 и R_7 представляют собой алифатические или гетероалифатические кольца или ароматические или гетероароматические кольца, и где Р представляет собой центральную часть, которая предпочтительно является планарной частью и которая даже более предпочтительно выбрана из региоизомеров 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-диила, 1,3,5-триазин-2,4-диила, 1,2,4-триазин-3,5-диила, 2Н-тетразол-2,5-диила, 1,2,3-тиадиазол-4,5-диила, 1-алкил-3-(алкоксикарбонил)-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, и где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, 1-алкил-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, тиазол-2,4-диила, 1Н-пиразол-1,5-диила, пиримидин-2,4-диила, оксазол-2,4-диила, карбонила, 1Н-имидазол-1,5-диила, изоксазол-3,5-диила, фуран-2,4-диила, 3-алкоксикарбонилфуран-2,4-диила, где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, бензол-1,3-диила и (Z)-1-цианоэтен-1,2-диила, или фармацевтически приемлемая соль или эфир соединения формулы I.

2. Соединение, соль или эфир по п.1, где соединение формулы I выбрано из 3-нитро-5-(3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензол-1,2-диола, 5-(3-(2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензол-1,2-диола, 5-(3-(6-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-бром-4,5,6-триметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-хлор-4,5,6-триметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензол-1,2-диола, 5-(3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензол-1,2-диола, 5-(3-(2-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-фторпиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-хлор-6-

метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-бром-6-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(3-(2-бром-5-хлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(5-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензол-1,2-диола, 5-(5-(2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензол-1,2-диола, 5-(5-(6-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-бром-4,5,6-триметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-хлор-4,5,6-триметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензол-1,2-диола, 5-(5-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 3-нитро-5-(5-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензол-1,2-диола, 5-(5-(2-фторпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(6-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-бром-6-метилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола, 5-(5-(2-бром-5-хлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-нитробензол-1,2-диола.

3. Соединение, соль или эфир по п.1, где соединение формулы I представляет собой 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол.

4. Соединение, соль или эфир по п.1 для применения в качестве активного компонента в фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, соль или эфир по любому из пп.1-4.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая L-ДОПА.

7. Фармацевтическая композиция по п.5 или 6, дополнительно содержащая ингибитор декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где ингибитор ДОПА декарбоксилазы представляет собой ингибитор ДОПА декарбоксилазы, выбранный из бенсеразида или карбидопы.

9. Применение соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 для получения фармацевтической композиции для лечения расстройства центральной и периферической нервной системы.

10. Применение соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 для лечения расстройства центральной и периферической нервной системы.

11. Применение по п.9 или 10, где расстройство центральной и периферической нервной системы представляет собой двигательное расстройство, желудочно-кишечное заболевание, состояние образования отека или гипертензию.

12. Применение по п.11, где двигательное расстройство представляет собой синдром усталых ног, болезнь Паркинсона или патологическое состояние, включающее паркинсонизм.

13. Способ лечения расстройства центральной и периферической нервной системы, включающий стадию, на которой вводят эффективную дозу фармацевтической

композиции по любому из пп.5-8 нуждающемуся в ней субъекту.

14. Способ по п.13, где расстройство центральной и периферической нервной системы представляет собой двигательное расстройство, желудочно-кишечное заболевание, состояние образования отека или гипертензию.

15. Способ по п.14, где двигательное расстройство представляет собой болезнь Паркинсона или патологическое состояние, включающее паркинсонизм.

16. Способ снижения активности КОМТ у субъекта, включающий стадию, на которой вводят эффективное количество соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 нуждающемуся в нем субъекту.

17. Способ повышения уровней L-ДОПА в головном мозге или плазме субъекта, включающий стадию, на которой вводят эффективное количество соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 нуждающемуся в нем субъекту.

18. Способ повышения биодоступности L-ДОПА в головном мозге или плазме субъекта, включающий стадию, на которой вводят эффективное количество соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 нуждающемуся в нем субъекту.

19. Способ снижения уровней 3-О-метил-L-ДОПА (3-ОМД) в головном мозге или плазме субъекта, включающий стадию, на которой вводят эффективное количество соединения, соли, эфира или композиции по любому из пп.1-4 нуждающемуся в нем субъекту.

20. Способ по любому из пп.13-19, где фармацевтическую композицию или соединение вводят от двух раз в день до одного раза через день.

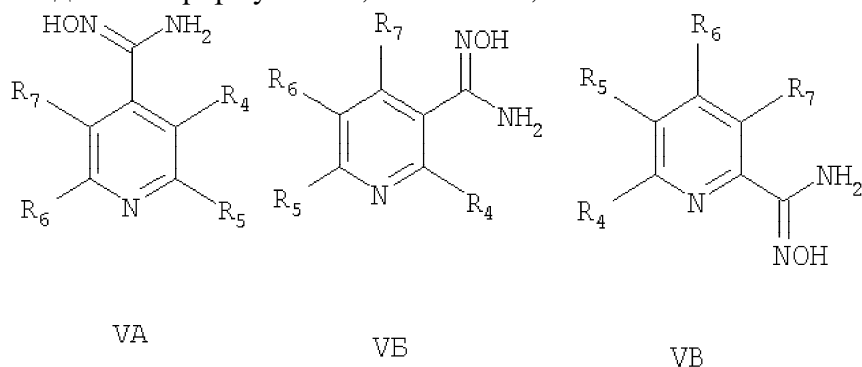
21. Способ по любому из пп.13-19, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день.

22. Способ по любому из пп.13-19, где субъект также получает лечение с L-ДОПА.

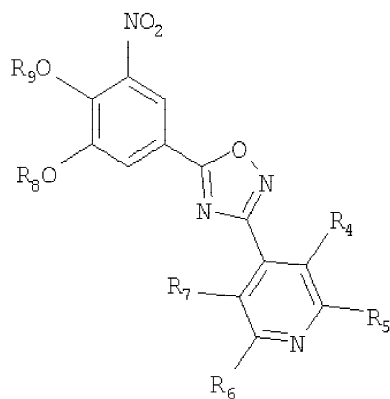
23. Способ по любому из пп.13-19, где субъект также получает лечение с ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

24. Способ по п.23, где ингибитор декарбоксилазы ароматических L-аминокислот представляет собой ингибитор ДОПА декарбоксилазы, выбранный из бенсеразида и карбидопы.

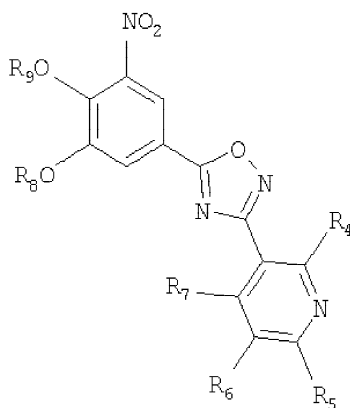
25. Способ получения соединений согласно общей формуле I по п.1, где R представляет собой 1,2,4-оксадиазолил группу, который включает стадии, где соединение формулы VA, VB или VB,



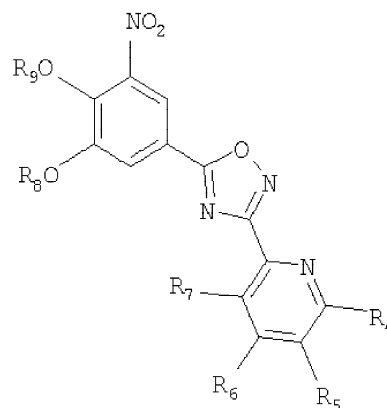
где R₄, R₅, R₆ и R₇ определены как в общей формуле I по п.1, подвергают реакции циклизации с соединением формулы III при условиях, пригодных для получения оксадиазольных производных формулы VIA, VIB или VIB,



VIA



VIB



VIB

возможно с последующим удалением защитных групп R₈ и/или R₉.

26. Способ по п.25, где соединение формулы III активируют в ходе реакции с тионилхлоридом или 1,1-карбонилдиимидазолом.

27. Способ по п.25 или 26, где стадию циклизации, состоящую из конденсации и дегидратации, проводят последовательно в одном реакционном сосуде.

28. Способ по любому из пп.25-26, где стадию циклизации проводят в присутствии подходящего органического основания.

29. Способ по п.28, где стадию циклизации проводят в присутствии пиридина.

30. Способ по любому из пп.25-26 и 29, где группы R₅ и R₉ независимо друг от друга или одновременно удаляют и заменяют водородом или группой, которая гидролизуеться при физиологических условиях.

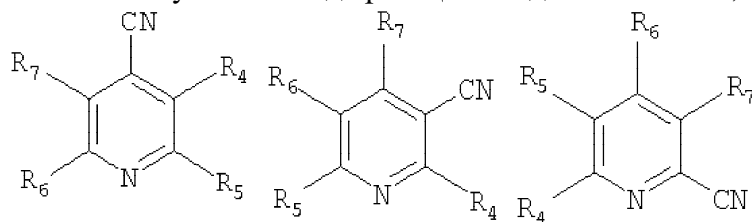
31. Способ по любому из пп.25-26 и 29, где R₈ и R₉ соединения формулы III независимо друг от друга представляют собой метил или водород.

32. Способ по п.31, где метильную группу удаляют в ходе реакции с хлоридом алюминия и пиридином в N-метилпирролидиноне.

33. Способ по любому из пп.25-26, 29 и 32, где конденсацию и дегидратацию выполняют в диполярном апротонном растворителе.

34. Способ по п.33, где конденсацию и дегидратацию выполняют в диметилацетамиде, N-метилпирролидиноне или диметилсульфоксиде.

35. Способ по любому из пп.25-26, 29, 32 и 34, где соединение формулы VA, VB или VB получают в ходе реакции соединения VIIIA, VIIIB или VIIIB соответственно,



VIIIA

VIIIB

VIIIB

где R₄, R₅, R₆ и R₇ определены как в общей формуле I в п.1, с гидроксиламином в присутствии хелатообразующего агента при условиях, подходящих для получения производных амидоксима.

36. Способ по п.35, где хелатообразующий агент выбран из группы, состоящей из 8-гидроксихинолина, орто-фенантролина и их гидратов или производных.

37. Применение соединения формулы I по п.1 или его фармакологически приемлемой соли или эфира для получения лекарства для введения согласно режиму дозировки, имеющему периодичность дозировки в диапазоне от приблизительно двух

раз в день до приблизительно одного раза через день, для предотвращения или лечения связанных с центральной и периферической нервной системой расстройств.

38. Применение по п.37, где режим дозировки составляет один раз в день.

39. Применение по п.37, где режим дозировки составляет один раз через день.

40. Применение по любому из пп.37-39, где связанное с центральной и периферической нервной системой расстройство представляет собой двигательное расстройство, желудочно-кишечное заболевание, состояние образования отека или гипертензию.

41. Применение по п.40, где двигательное расстройство представляет собой синдром усталых ног, болезнь Паркинсона или патологическое состояние, включающее паркинсонизм.

42. Применение по любому из пп.37-39 и 41, где связанное с центральной и периферической нервной системой расстройство поддается лечению в ходе L-ДОПА/AADC терапии.

43. Применение по любому из пп.37-39 и 41, где соединение формулы I представляет собой 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол.

44. Упаковка, содержащая фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I по п.1 или его фармакологически приемлемую соль или эфир, в сочетании с инструкциями по вводу указанной композиции в соответствие с режимом дозировки, имеющим периодичность дозировки в диапазоне от приблизительно двух раз в день до приблизительно одного раза через день.

45. Упаковка по п.44, где режим дозировки составляет один раз в день.

46. Упаковка по п.44, где режим дозировки составляет один раз через день.

47. Упаковка по любому из пп.44-46, где связанное с центральной и периферической нервной системой расстройство представляет собой двигательное расстройство, желудочно-кишечное заболевание, состояние образования отека или гипертензию.

48. Упаковка по п.47, где двигательное расстройство представляет собой синдром усталых ног, болезнь Паркинсона или патологическое состояние, включающее паркинсонизм.

49. Упаковка по любому из пп.44-46 и 48, где упаковка дополнительно содержит фармацевтическую композицию, включающую L-ДОПА и/или AADC.

50. Упаковка по любому из пп.44-46 и 48, где соединение формулы 1 представляет собой 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол.