

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012142171/04, 28.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.03.2010 US 61/310,386

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2014 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/026424 (28.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/109267 (09.09.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

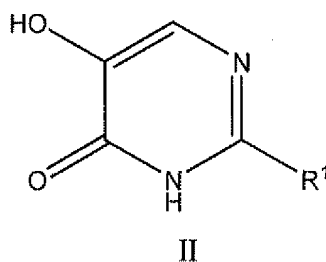
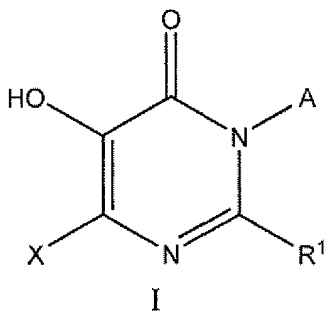
МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)

(72) Автор(ы):

УОЛКЕНБЕРГ Скотт (US),
ХАРРИСОН Скотт Т. (US),
БЭРРОУ Джеймс К. (US),
ЧЖАО Чжицзянь (US),
МЕЛАМЕД Джеффри (US),
КЕТТ Натан (US),
ЗАРТМАН Эми (US)(54) **ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение структурной формулы I и II:



включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры, где:

А представляет водород или C₁₋₆алкил, где указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами галогена, ОН или Оалкила;

Х представляет водород, ОН, галоген, C₁₋₆алкил, ОС₁₋₆алкил, NR²R³, (CH₂)_nC₆₋₁₀арил, (CH₂)_nC₅₋₁₀гетероцикл, где указанный алкил, арил и гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами R^A;

R^1 представляет $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил или $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, где указанный арил и гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами R^a ;

R^2 и R^3 независимо представляют H, OH, C_{1-6} алкил, $N(CH_3)_2$, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, где указанный арил и гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами R^a ;

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10 членное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 группами галогена, OH, C_{2-6} алкенила, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикла или $(CH_2)_n C_{6-10}$ арила;

R^a представляет C_{1-6} алкил, галоген, гидроксил, C_{2-4} алкинил, $(CH_2)_n CF_3$, $OCHF_2$, OCF_3 , C_{3-6} циклоалкил, $O(CH_2)_n C_{3-6}$ циклоалкил, $NR^2C(O)R^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(R^2)_2OR^2$, $C(O)R^2$, NO_2 , CN , $N(R^2)_2$, $(CH_2)_n C(O)OR^2$, SO_2R^2 , $NHSO_2R^2$, OR^2 , $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $NH(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $O(CH_2)_n C_{6-10}$ арил или $O(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, где указанный алкил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл и арил необязательно замещен 1-3 группами R^b ;

R^b представляет собой C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил, галоген, CHF_2 , $OCHF_2$, -O-, $N(R^2)_2$, CH_2OH , $S(O)_2NR^2R^3$, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $C(O)(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $NH(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, $C(O)NHC_{3-6}$ циклоалкил, OR^2 , C_{3-6} циклоалкил, $(CH_2)_n CF_3$ или CN , где указанный гетероцикл необязательно замещен 1 или несколькими C_{1-6} алкил; и

n равно 0-5.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил или пиридил, причем оба необязательно замещены 1-3 группами R^a .

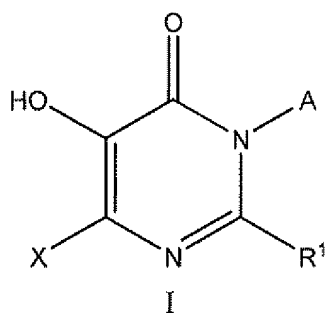
3. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

4. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой необязательно замещенный пиридил.

5. Соединение по п.1, где заместитель R^a на R^1 выбран из группы, содержащей H, $NHSO_2R^2$, галоген, CN , $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, C_{5-10} гетероцикл, C_{2-4} алкинил, OC_{1-6} алкил и OC_{6-10} арил, где указанный алкил, алкинил, арил и гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами R^b .

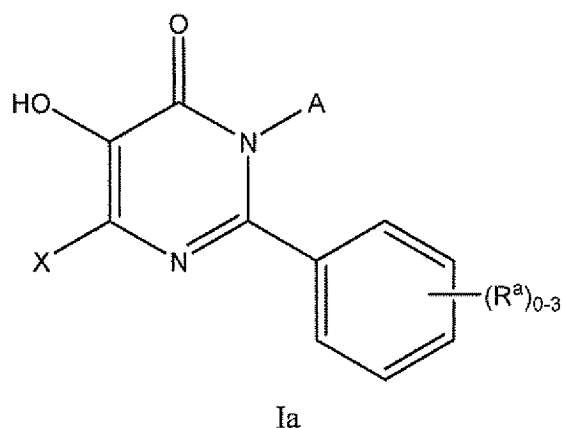
6. Соединение по п.5, где R^b заместитель на R^a в R^1 выбран из группы, содержащей H, галоген, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероцикл, C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил, $OCHF_2$ и CF_3 .

7. Соединение по п.1, представленное структурной формулой I:



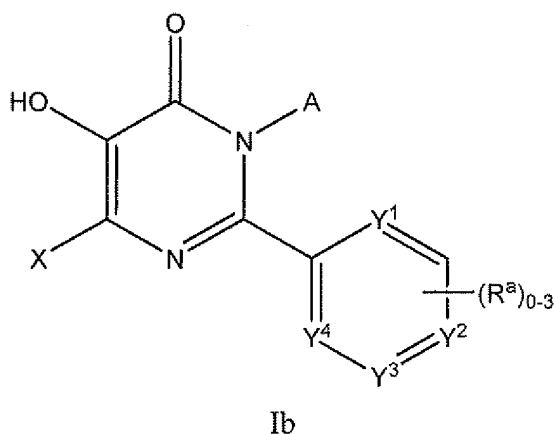
включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры.

8. Соединение по п.1, представленное структурной формулой Ia:



включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры, где A и X представляют собой, оба, водород, и R^a выбран из группы, содержащей NHSO₂R², галоген, CN, (CH₂)_nC₆₋₁₀арил, C₅₋₁₀гетероциклил, C₂₋₄алкинил, ОС₁₋₆алкил и ОС₆₋₁₀арил, где указанный алкил, алкинил, арил и гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^b, и R^b выбран из группы, содержащей галоген, (CH₂)_nC₆₋₁₀арил, (CH₂)_nC₅₋₁₀гетероциклил, C₁₋₆алкил, ОС₁₋₆алкил, OCHF₂ и CF₃.

9. Соединение по п.1, представленное структурной формулой Ib:

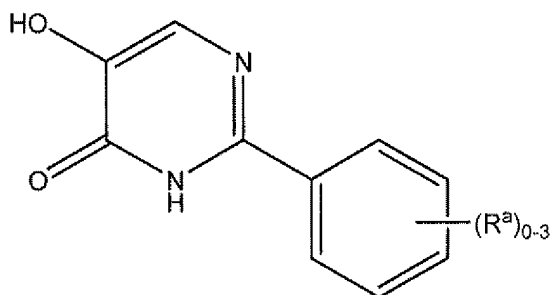


включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры, где один из Y¹, Y², Y³ и Y⁴ представляет собой N, тогда как другие представляют собой CH, A и X, оба, представляют собой водород, и R^a выбран из группы, содержащей NHSO₂R², галоген, CN, (CH₂)_nC₆₋₁₀ арил, C₅₋

$_{10}$ гетероциклил, C_{2-4} алкинил, OC_{1-6} алкил и OC_{6-10} арил, где указанный алкил, алкинил, арил и гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^b , и R^b выбран из группы, содержащей галоген, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероциклил, C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил, $OCHF_2$ и CF_3 .

10. Соединение по п.9, где Y^2 представляет собой N и Y^1 , Y^3 и Y^4 представляют собой, все CH.

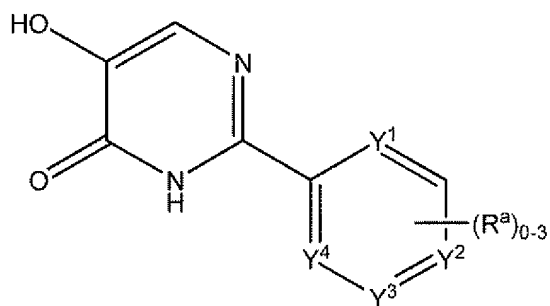
11. Соединение по п.1, представленное структурной формулой Па:



Па

включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры, где R^a выбран из группы, содержащей HSO_2R^2 , галоген, CN, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, C_{5-10} гетероциклил, C_{2-4} алкинил, OC_{1-6} алкил и OC_{6-10} арил, где указанный алкил, алкинил, арил и гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^b , и R^b выбран из группы, содержащей галоген, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероциклил, C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил, $OCHF_2$ и CF_3 .

12. Соединение по п.1, представленное структурной формулой Пб:



Пб

включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры, где один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой N, тогда как другие представляют собой CH, R^a выбран из группы, содержащей $NHSO_2R^2$, галоген, CN, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, C_{5-10} гетероциклил, C_{2-4} алкинил, OC_{1-6} алкил и OC_{6-10} арил, где указанный алкил, алкинил, арил и гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^b , и R^b выбран из группы, содержащей галоген, $(CH_2)_n C_{6-10}$ арил, $(CH_2)_n C_{5-10}$ гетероциклил, C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил, $OCHF_2$ и CF_3 .

13. Соединение по п.12, где Y^2 представляет собой N, и Y^1 , Y^3 и Y^4 представляют собой, все CH.

14. Соединение, представляющее собой:

N-[3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)фенил]метансульфонамид, 2-(3,4-дихлорфенил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он,

2-фтор-5-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)бензонитрил,
 2-(2',4'-дихлорбифенил-3-ил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он,
 2-[3-(1-бензофуран-2-ил)фенил]-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(пиридин-3-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(фенилэтинил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(пиридазин-3-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 2-[2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-{2-[1-(3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-4-ил}пиримидин-4(3H)-он,
 2-{2-[3-(дифторметокси)фенил]пиридин-4-ил}-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он,
 2-[2-(2-фторбифенил-4-ил)пиридин-4-ил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-4-ил]пиримидин-4(3H)-он,
 2-[2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-4-ил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 2-[2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-4-ил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 2-[4-(бензилокси)фенил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-{3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил}пиримидин-4(3H)-он,
 2-{3-[2-бром-4-(трифторметил)фенокси]фенил}-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 2-(2'-хлорбифенил-3-ил)-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-[3'-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бифенил-3-ил]пиримидин-4(3H)-он,
 2-[3-(1-бензотиофен-3-ил)фенил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-[3-(4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)фенил]пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(1H-индол-4-ил)фенил]-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 2-[3-(1H-бензимидазол-5-ил)фенил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-(4-феноксифенил)пиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-3-метил-2-(3-феноксифенил)пиримидин-4(3H)-он,
 2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 6-хлор-5-гидрокси-3-метил-2-(4-феноксифенил)пиримидин-4(3H)-он,
 2-бифенил-3-ил-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 2-(3-изохинолин-5-ил)фенил)-5-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-гидрокси-2-[3-(4-метоксифенокси)фенил]-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-Гидрокси-2-(4-трифторметил-фенил)-3H-пиримидин-4-он,
 5-Гидрокси-2-[2-(1H-индол-4-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 5-Гидрокси-2-[2-(1H-индол-4-ил)пиридин-4-ил]-3-метилпиримидин-4(3H)-он,
 включая его таутомеры или фармацевтически приемлемые соли и отдельные энантиомеры и диастереомеры.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая инертный носитель и эффективное количество соединения по п.1.

16. Способ лечения и/или профилактики неврологических и психических расстройств и заболеваний, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой I по п.1, или его

фармацевтически приемлемых солей и отдельных энантиомеров и диастереомеров.

17. Способ лечения и/или профилактики негативных симптомов шизофрении, аугментации эффекта нейролептических средств в лечении позитивных симптомов шизофрении, большой депрессии, депрессивной фазы биполярного расстройства, заболеваний, связанных с дефицитом DA, таких как ADD/ADHD, и зависимости от веществ (например, опиатной наркозависимости, табакозависимости и так далее) и увеличения массы/чувства голода, связанного с отказом от курения или применения антипсихотических средств), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой I в п.1, или его фармацевтически приемлемых солей и отдельных энантиомеров и диастереомеров.

18. Композиция по п.15, дополнительно содержащая одно или несколько активных соединений, выбранных из группы, содержащей опиатные агонисты или антагонисты, антагонисты кальциевых каналов, 5HT, полные или частичные агонисты или антагонисты рецептора 5-HT_{1A}, антагонисты натриевых каналов, агонисты или антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), селективные ингибиторы COX-2, антагонисты рецептора нейрокина-1 (NK1), нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) и/или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и нореpineфрина (SSNRI), трициклические антидепрессанты, модуляторы нореpineфрина, литий, вальпроат, ингибиторы обратного захвата нореpineфрина, ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), антагонисты альфа-адренорецептора, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, антагонисты фактора высвобождения кортикотропина (CRF), неуронтин (габапентин) и прегабалин.