

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

(21)(22) Заявка: 2013142012/04, 28.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.03.2011 EP 11156976.0

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2015 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2012/053298 (28.02.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/119883 (13.09.2012)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ"

(71) Заявитель(и):

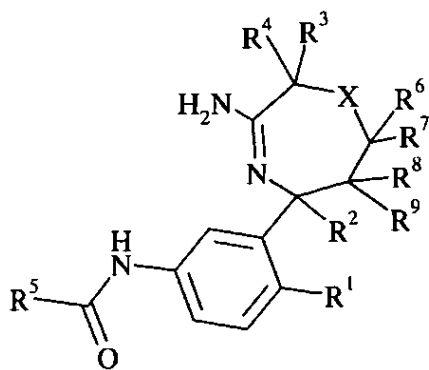
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**ХИЛЬПЕРТ Ханс (CH),
РОДЖЕРС-ЭВАНС Марк (CH),
РОМБАХ Дидье (FR)**(54) **1,4-ТИАЗЕПИНЫ/СУЛЬФОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ VASCE1 И(ИЛИ) VASCE2**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

где R¹ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода,
- ii) галогена и
- iii) C₁₋₆-алкила;

R² выбран из группы, состоящей из

- i) водорода,

ii) C₁₋₆-алкила и

iii) галоген-C₁₋₆-алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из

i) водорода и

ii) C₁₋₆-алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из

i) водорода и

ii) C₁₋₆-алкила;

R⁵ представляет собой гетероарил, не замещенный или замещенный одним или двумя заместителями, индивидуально выбранными из группы, состоящей из

i) C₁₋₆-алкила,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкокси и

iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ представляет собой водород;

R⁸ представляет собой водород;

R⁹ представляет собой водород;

или R⁶ и R⁸ вместе образуют 5-6-членный гетероцикл, и

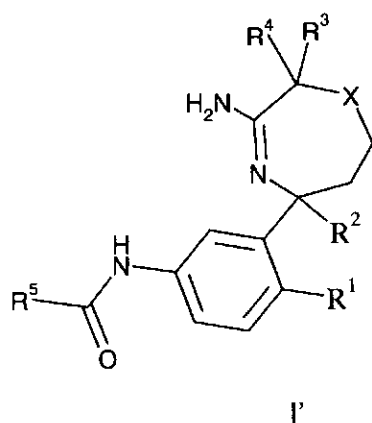
X выбран из группы, состоящей из

i) -S и

ii) -SO₂;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение формулы I',



где R¹ выбран из группы, состоящей из

i) водорода,

ii) галогена и

iii) C₁₋₆-алкила;

R² выбран из группы, состоящей из

i) водорода,

ii) C₁₋₆-алкила и

iii) галоген-C₁₋₆-алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода и
- ii) C₁₋₆-алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода и
- ii) C₁₋₆-алкила;

R⁵ представляет собой гетероарил, не замещенный или замещенный одним или двумя заместителями, индивидуально выбранными из группы, состоящей из

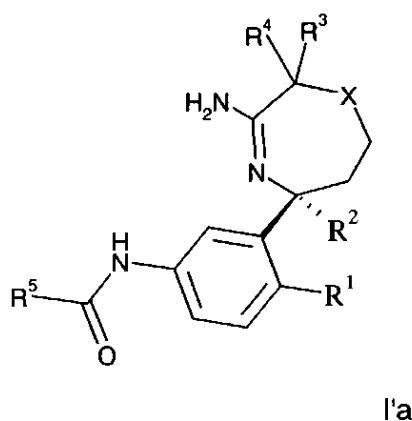
- i) C₁₋₆-алкила,
- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкокси и
- iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

X выбран из группы, состоящей из

- i) -S и
- ii) -SO₂;

или его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение формулы I'a по любому из пп.1 или 2,



где R¹ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода,
- ii) галогена и
- iii) C₁₋₆-алкила;

R² выбран из группы, состоящей из

- i) водорода,
- ii) C₁₋₆-алкила и
- iii) галоген-C₁₋₆-алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода и
- ii) C₁₋₆-алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода и
- ii) C₁₋₆-алкила;

R⁵ представляет собой гетероарил, не замещенный или замещенный одним или двумя заместителями, индивидуально выбранными из группы, состоящей из

- i) C₁₋₆-алкила,

- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкокси и

iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

X выбран из группы, состоящей из

- i) -S и
- ii) -SO₂;

или его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R¹ представляет собой галоген.
5. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R¹ представляет собой F.
6. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R² представляет собой C₁₋₆-алкил.
7. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R² представляет собой Me.
8. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R³ представляет собой C₁₋₆-алкил.
9. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R³ представляет собой Me.
10. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил.
11. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁴ представляет собой Me.
12. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁴ представляет собой водород.
13. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁵ представляет собой гетероарил, замещенный одним галогеном, выбранным из хлора и фтора.
14. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁵ выбран из
 - i) хлор-пиридинила,
 - ii) фтор-пиридинила и
 - iii) 2H-пиразолила.
15. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁵ представляет собой 5-хлор-пиридин-2-ил или 5-фтор-пиридин-2-ил.
16. Соединение по любому из пп.1 или 2, где X представляет собой -S.
17. Соединение по любому из пп.1 или 2, где X представляет собой -SO₂.
18. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁶ и R⁸ вместе образуют 5-6-членный гетероцикл.
19. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R⁶ и R⁸ вместе образуют тетрагидрофурил.
20. Соединение по любому из пп.1 или 2, выбранное из группы, состоящей из следующих:
 - [3-((S)-3-амино-5-метил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,
 - [3-((S)-3-амино-2,2,5-триметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 4-хлор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты,
 - [3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 4-хлор-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты,
 - [3-((S)-3-амино-2,5-диметил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,
 - [3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,
 - [3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-

фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,2,5-триметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-5-метил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,2,5-триметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-циано-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-5-диформетил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-циано-пиридин-2-карбоновой кислоты и

[3-((3aR,8S,8aS)-rel-6-амино-8-метил-4,4-диоксо-3,3a,4,5,8,8a-гексагидро-1Н-2-окса-4λ6-тия-7-аза-азулен-8-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-циано-пиридин-2-карбоновой кислоты или их фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из пп.1 или 2, выбранное из группы, состоящей из следующих:

[3-((S)-3-амино-5-метил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,2,5-триметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 4-хлор-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 4-хлор-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,2,5-триметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты и

[3-((S)-3-амино-5-метил-2,5,6,7-тетрагидро-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты или их фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из пп.1 или 2, выбранное из группы, состоящей из следующих:

[3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1Н-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-

фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты,

[3-((S)-3-амино-2,5-диметил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты и

[3-((S)-3-амино-5-метил-1,1-диоксо-2,5,6,7-тетрагидро-1H-1λ⁶-[1,4]тиазепин-5-ил)-4-фтор-фенил]-амид 5-фтор-пиридин-2-карбоновой кислоты.

23. Соединение формулы I по любому из пп.1 или 2 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

24. Соединение формулы I по любому из пп.1 или 2 для применения в качестве терапевтически активного вещества для терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний и расстройств, характеризующихся повышенными уровнями β-амилоида и/или β-амилоидных олигомеров, и/или β-амилоидных бляшек и дополнительных отложений, или болезни Альцгеймера.

25. Соединение формулы I по любому из пп.1 или 2 для применения в качестве терапевтически активного вещества для терапевтического и/или профилактического лечения диабета или диабета типа 2.

26. Соединение формулы I по любому из пп.1 или 2 для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении болезни Альцгеймера.

27. Соединение формулы I по любому из пп.1 или 2 для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении диабета.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый носитель и/или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

29. Способ для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении болезни Альцгеймера, диабета или диабета типа 2, который включает введение соединения формулы I по любому из пп.1-22 человеку или животному.