РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2012 120 759** (13) **A**

(51) МПК
A01N 43/40 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012120759/13, 05.10.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
19.10.2009 US 61/252,803

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2013** Бюл. № **33**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **21.05.2012**

(86) Заявка PCT:
US 2010/051447 (05.10.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/049736 (28.04.2011)

Адрес для переписки:
123242, Москва, Кудринская пл., 1, а/я 35, "Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные поверенные"

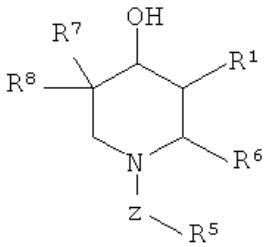
(71) Заявитель(и):
АМИКУС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
БОЙД Роберт (US),
ЛИ Гари (US),
РЫБЧИНСКИ Филип (US)

(54) НОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



где R^1 представляет собой $C(R^2)(R^3)(R^4)$;

R^2 представляет собой водород, -OH или галоген;

R^3 представляет собой водород, -OH, галоген или C_{1-8} алкил;

R^4 представляет собой галоген, C_{1-8} алкил, замещенный C_{1-8} алкил, арил, замещенный арил, алкилциклоалкил или замещенный алкилциклоалкил;

R^3 и R^4 могут быть соединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклоалкильного кольца, которое может быть необязательно замещенным, предпочтительно галогеном, и более предпочтительно одним или

RU 2012120759 A

RU 2012120759 A

несколькими атомами фтора;

R^6 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, замещенный C_{1-8} алкил, арилалкил, замещенный арилалкил, алкиларил или замещенный алкиларил;

Z является необязательным, если Z присутствует, то представляет собой $-(CH_2)_{1-8}-$, -C(=O)-, $-S(=O)_2NH-$, $-S(=O)_2-$,

$-C(=S)NH-$, $-8(=O)_2-CH_3$, C(=O)-NH-, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)C_{1-8}$ алкил или $-C(=O)CH(NH_2)CH_3$;

R^9 представляет собой водород, C_{1-8} алкил или замещенный C_{1-8} алкил;

R^{10} представляет собой водород, C_{1-8} алкил или замещенный C_{1-8} алкил;

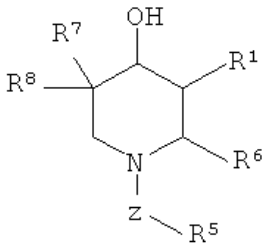
R^5 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, замещенный C_{1-8} алкил, арил, замещенный арил, C_{1-8} алкенил, замещенный C_{1-8} алкенил, арилалкил, замещенный арилалкил, алкиларил, замещенный алкиларил, аминоарилалкил или замещенный аминоарилалкил;

R^7 представляет собой -OH или галоген; и

R^8 представляет собой водород, галоген или C_{1-8} алкил,

при условии, что R^2 и R^3 оба не могут быть оба атомами водорода, если R^4 представляет собой галоген, Z не присутствует, R^7 представляет собой -OH, R^5, R^6 и R^8 представляют собой атомы водорода.

2. Соединение формулы II:



где R^1 представляет собой $C(R^2)(R^3)(R^4)$;

R^2 представляет собой водород, -OH или галоген;

R^3 представляет собой водород, -OH, галоген или $-CH_3$;

R^4 представляет собой галоген, $-CH_3$, фенил, фторфенил, метилфенил, циклогексилметил, в случае, когда R^4 представляет собой галоген, R^2 и R^3 оба не могут быть атомами водорода;

R^3 и R^4 могут быть соединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклоалкильного кольца, которое может быть необязательно замещенным одним или несколькими атомами галогена;

R^6 представляет собой водород, фенилалкил или замещенный фенилалкил;

Z является необязательным, если Z присутствует, то представляет собой $-(CH_3)-$, -C(=O)-, $-S(=O)_2NH-$, $-S(=O)_2-$,

$-S(=O)_2-CH_3$, C(=O)-NH-, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, -C(=S)-NH- или $-C(=O)_2-CH_3$,

R^9 представляет собой водород или CH_3;

R^{10} представляет собой водород или CH_3;

RU 2012120759 A

RU 2012120759 A

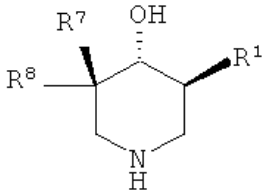
R^5 представляет собой водород или аминофенилалкил;

R^7 представляет собой -OH или галоген; и

R^8 представляет собой водород, галоген или $-CH_3$,

при условии, что R^2 и R^3 не оба могут быть атомами водорода, если R^4 представляет собой галоген, Z не присутствует, R^7 представляет собой -OH, R^5, R^6 и R^8 представляют собой атомы водорода.

3. Соединение формулы III:



где R^1 представляет собой $C(R^2)(R^3)(R^4)$;

R^2 представляет собой водород, -OH или галоген;

R^3 представляет собой водород, -OH, галоген или $-CH_3$;

R^4 представляет собой галоген, $-CH_3$, фенил, фторфенил, метилфенил, циклогексилметил, где в случае, когда R^4 представляет собой галоген, R^2 и R^3 оба не могут быть атомами водорода;

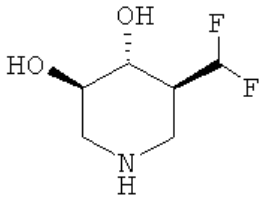
R^3 и R^4 могут быть соединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклоалкильного кольца, которое может быть необязательно замещенным одним или несколькими атомами галогена;

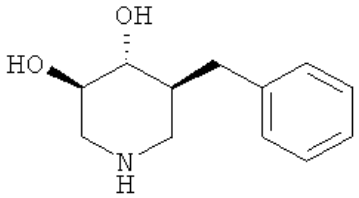
R^7 представляет собой -OH или галоген; и

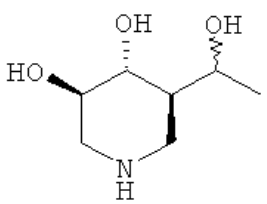
R^8 представляет собой водород, галоген или $-CH_3$,

при условии, что R^2 и R^3 оба не могут быть атомами водорода, если R^4 представляет собой галоген, R^7 представляет собой -OH и R^6 и R^8 представляют собой атомы водорода.

4. Соединение, выбранное из следующих:

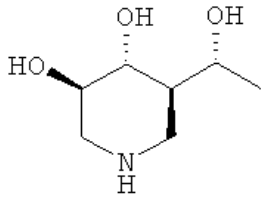


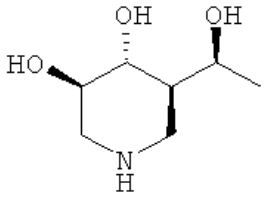


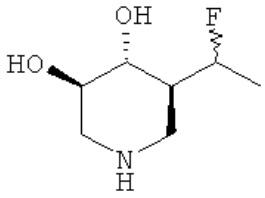


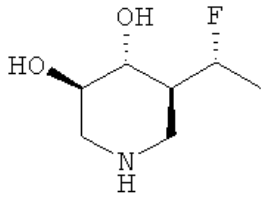
RU 2012120759 A

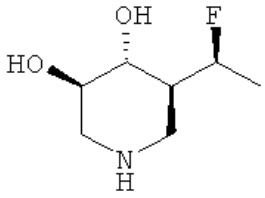
RU 2012120759 A

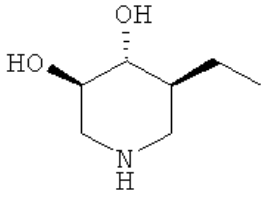


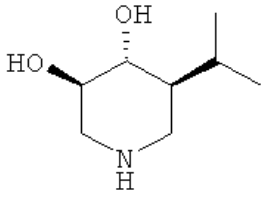


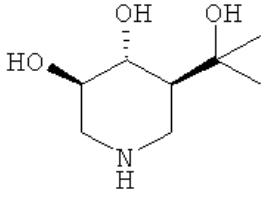


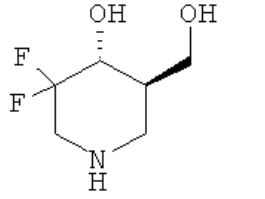




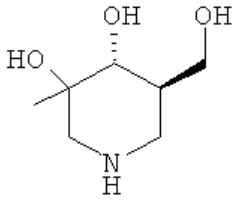


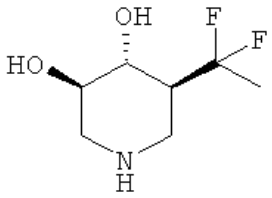


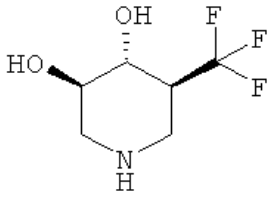


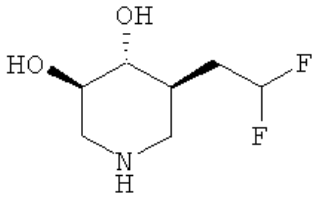


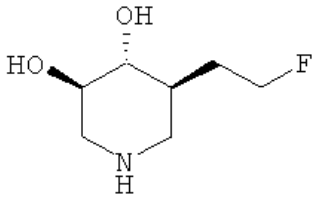
RU 2012120759 A

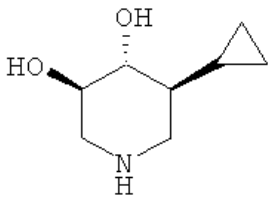


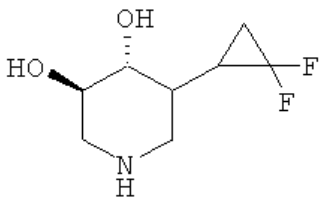


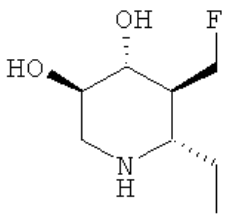


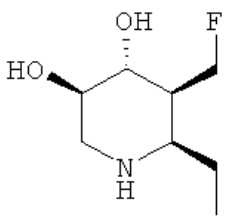




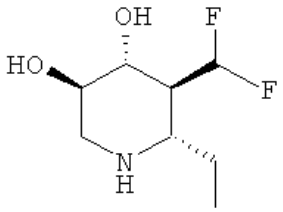


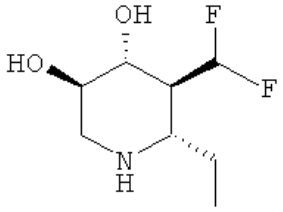


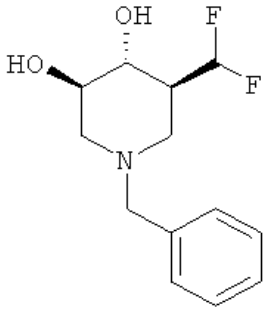


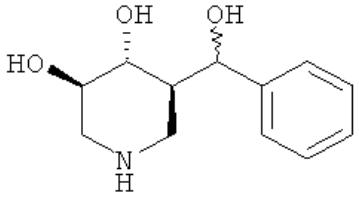


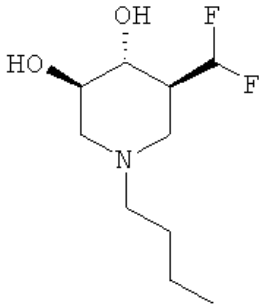
RU 2012120759 A

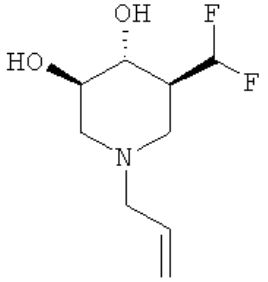






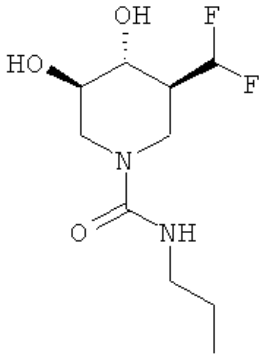


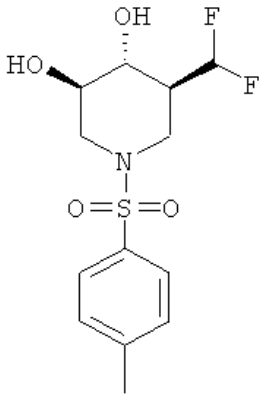


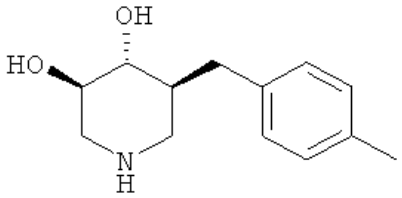


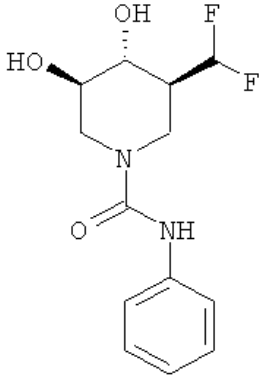
RU 2012120759 A

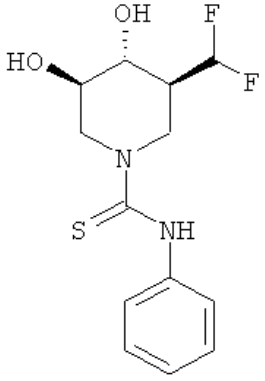
RU 2012120759 A



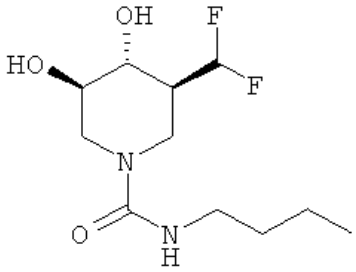


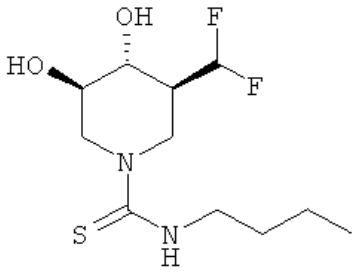


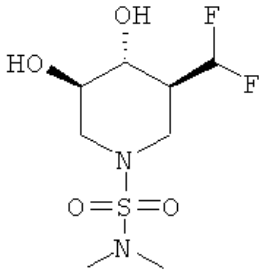


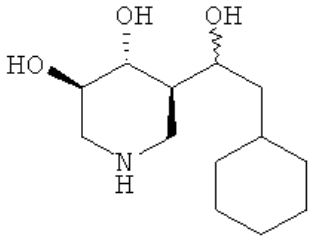


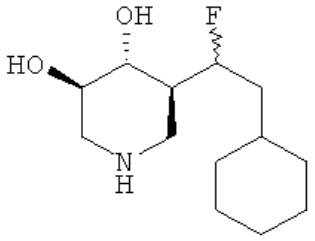
RU 2012120759 A

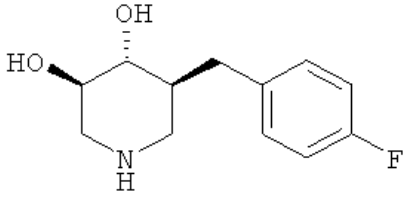


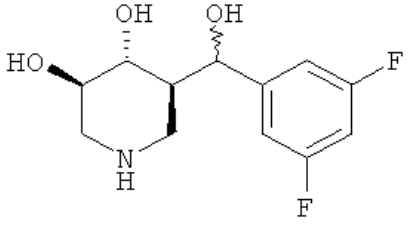




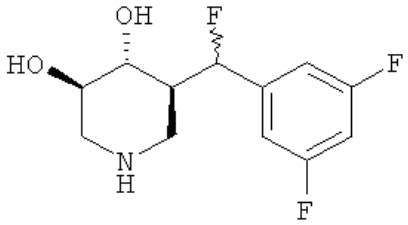


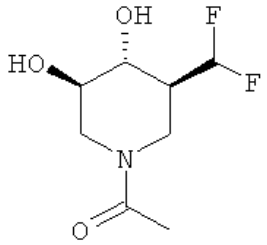


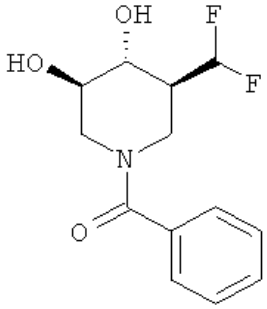


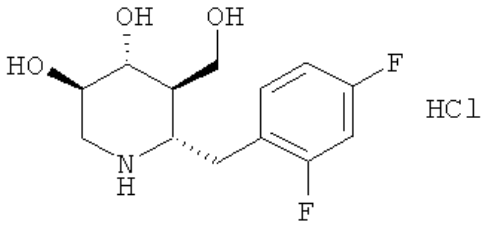


RU 2012120759 A

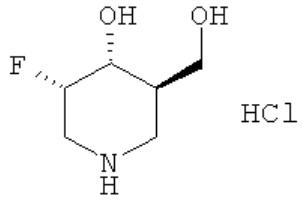




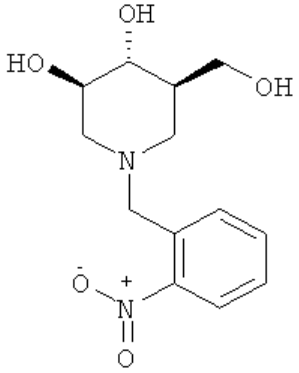




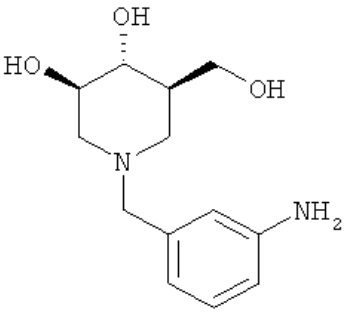
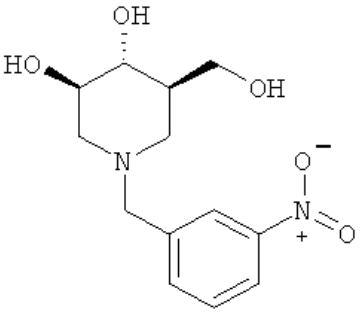
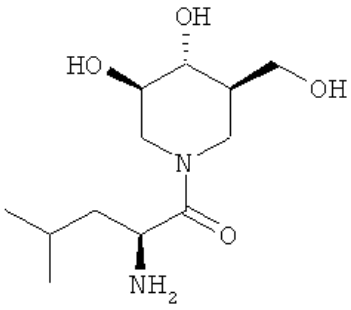
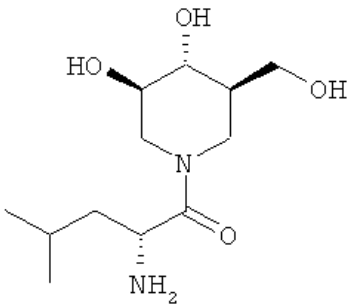
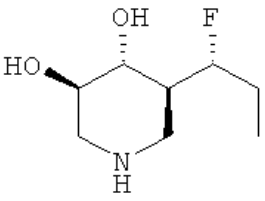
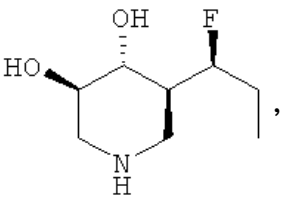
HCl



HCl



RU 2012120759 A

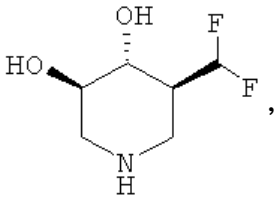







или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

5. Соединение по п.4, которое представляет собой

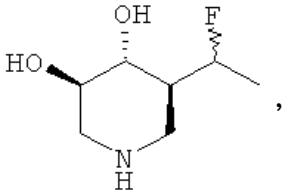
RU 2012120759 A

RU 2012120759 A



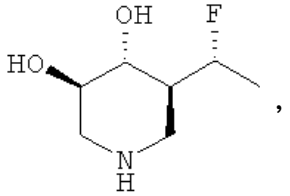
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

6. Соединение по п.4, которое представляет собой:



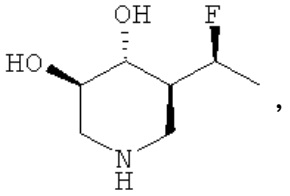
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

7. Соединение по п.4, которое представляет собой:



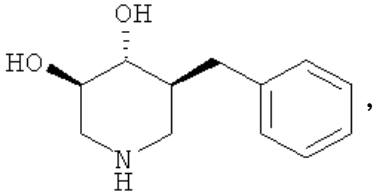
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

8. Соединение по п.4, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

9. Соединение по п.4, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ предупреждения и/или лечения болезни Паркинсона у пациента с риском развития или диагнозом этого заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту эффективного количества соединения по п.1.

12. Способ по п.11, дополнительно включающий введение эффективного количества по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

13. Способ по п.11, где по меньшей мере одно другое терапевтическое средство представляет собой леводопу, антихолинергическое средство, ингибитор катехол-О-метилтрансферазы, агонист рецептора дофамина, ингибитор моноаминоксидазы, ингибитор периферийной декарбоксилазы или противовоспалительное средство.

14. Способ предупреждения и/или лечения болезни Паркинсона у пациента с риском развития или диагнозом этого заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту эффективного количества соединения по п.2.

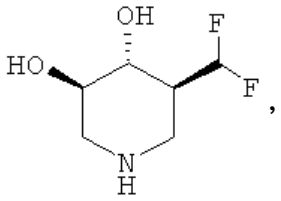
RU 2012120759 A

RU 2012120759 A

15. Способ предупреждения и/или лечения болезни Паркинсона у пациента с риском развития или диагнозом этого заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту эффективного количества соединения по п.3.

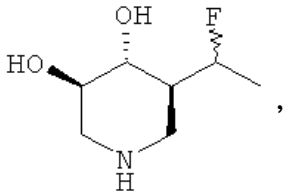
16. Способ предупреждения и/или лечения болезни Паркинсона у пациента с риском развития или диагнозом этого заболевания, который включает введение нуждающемуся в лечении пациенту эффективного количества соединения по п.4.

17. Способ по п.16, где соединение представляет собой



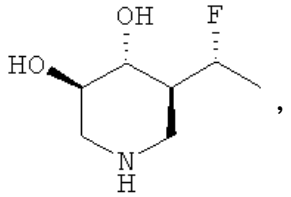
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

18. Способ по п.16, где соединение представляет собой



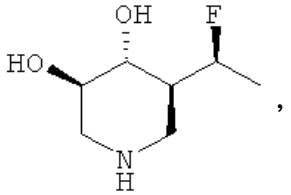
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

19. Способ по п.16, где соединение представляет собой



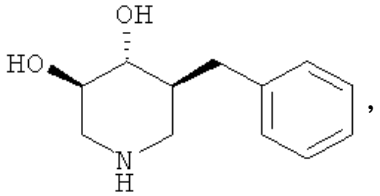
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

20. Способ по п.16, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

21. Способ по п.16, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

22. Набор, включающий:

контейнер, содержащий эффективное количество соединения по п.1, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, или любую комбинацию двух или нескольких из них; и

инструкции по его применению для предупреждения и/или лечения болезни Паркинсона.

RU 2012120759 A

RU 2012120759 A