



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2010149312/04, 07.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.05.2008 US 61/051,533

01.05.2009 US 12/433,978

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2012 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.12.2010

(86) Заявка РСТ:

US 2009/043149 (07.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2009/137681 (12.11.2009)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО

"Ляпунов и партнеры", пат.пов.

Ю.В.Кузнецовой

(71) Заявитель(и):

Аллерган, Инк. (US)

(72) Автор(ы):

СИНХА Сантош С. (US),

БХЭТ Смита (US),

ЧОУ Кен (US),

БИРД Ричард Л. (US),

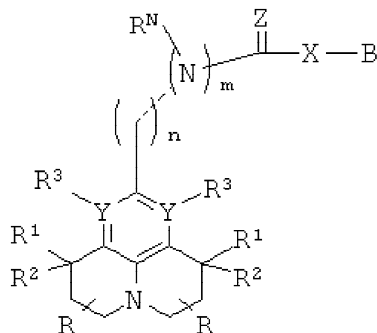
ДОНЕЛЛО Джон Е. (US),

ГАРСТ Майкл Е. (US)

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ПОЛЕЗНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДРОПИРИДО [3,2,1-ij] ХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение и его соли, и изомеры, представленные структурной формулой:



где каждый Y независимо представляет собой С или N;

где m представляет собой целое число 0 или 1;

n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый из Z и X независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, серы и функциональной группы амина NR^N ; B выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом,

замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы, цианогруппы и X-B вместе представляют собой гетероциклическое кольцо или кольцевую систему;

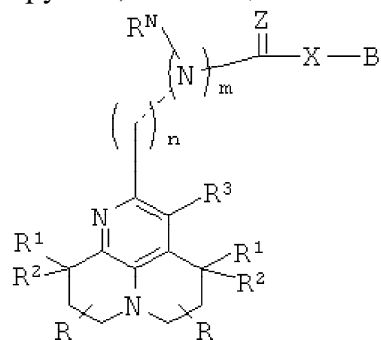
каждый из R и R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

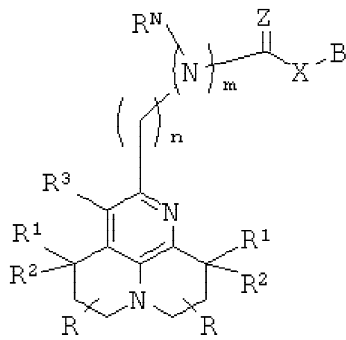
каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксогруппы, оксикарбонила, карбоксила, алкилкарбоксилата, алкиламида, аминокарбонила, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы; включая их альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

2. Соединение по п.1, дополнительно представленное соединением, выбранным из группы, состоящей из:



и



где m представляет собой целое число 0 или 1;
 n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
каждый из Z и X независимо выбран из группы кислорода, серы и функциональной группы амина NR^N ;

B выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы, цианогруппы и $X-B$ вместе представляют собой гетероциклическое кольцо или кольцевую систему;

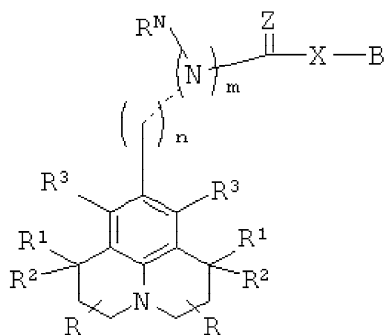
каждый из R и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксогруппы, оксикарбонила, карбоксила, алкилкарбоксилата, алкиламида, аминокарбонила, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, амина, алкиламино и циано; включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

3. Соединение по п.1, дополнительно представленное структурной формулой



где m равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой O, S или NR^N ;

X представляет собой O, S или NR^N ;

B выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводорода, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы, цианогруппы, и $X-B$ вместе представляют собой гетероциклическое кольцо;

каждый из R и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, амино-, алкиламино- и циано-

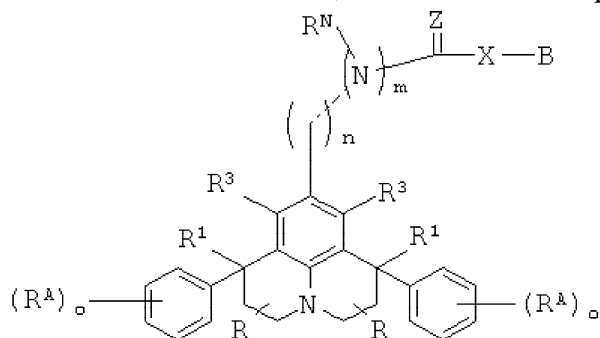
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, формила, оксогруппы, оксикарбонила, карбоксила, алкилкарбоксилата, алкиламида, аминокарбонила, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы; включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

4. Соединение по п.1, при условии, что когда оба Z и X представляют собой кислород, тогда R^2 не представляет собой оксогруппу, или R^1 и R^2 оба одновременно

не представляют собой фенил, или оба одновременно не представляют собой метил.

5. Соединение по п.1, дополнительно представленное структурной формулой:



где n равно 0, 1, 2 или 3;

o равно 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой O или S;

X представляет собой O, S или NR^N ;

B выбран из группы, состоящей из водорода, заместителя формулы $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} галогеноалкила, гидроксилалкила, фенила, бензила, фурилметила, или где X-B представляет собой морфолино и X-B представляет собой гетероциклическое кольцо;

каждый из R и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и заместителя формулы $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$.

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-12} углеводородного радикала;

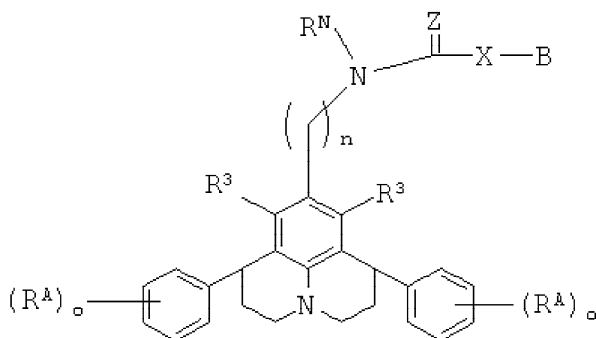
каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, углеводородного радикала, C_{1-12} алкила, C_{1-12} алкенила, C_{1-12} алкинила, галогена, C_{1-12} углеводородного радикала, содержащего атом галогена, C_{1-12} гидроксиалкила, C_{3-12} циклического углеводородного радикала, гетероарила, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты

6. Соединение по п.5, где Z представляет собой O.

7. Соединение по п.5, где X представляет собой S.

8. Соединение по п.3, дополнительно представленное структурной формулой:



где n равно 0, 1, 2 или 3;

o равно 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой O или S;

X представляет собой O, S или NR^N;

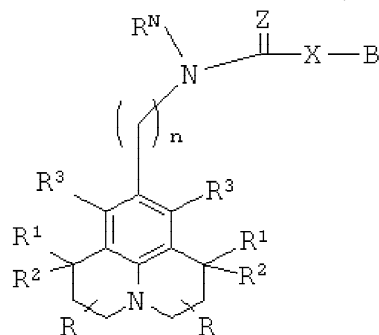
B выбран из группы, состоящей из водорода, заместителя формулы C₀₋₁₂H₀₋₃₀N₀₋₃O₀₋₅P₀₋₂S₀₋₃F₀₋₆Cl₀₋₃Br₀₋₃I₀₋₃, и X-B представляет собой гетероциклическое кольцо;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и заместителя формулы C₀₋₁₂H₀₋₃₀N₀₋₃O₀₋₅P₀₋₂S₀₋₃F₀₋₆Cl₀₋₃Br₀₋₃I₀₋₃;

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₁₂углеводородного радикала;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₂алкила, C₁₋₁₂алкенила, C₁₋₁₂алкинила, галогена, C₁₋₁₂углеводородного радикала, содержащего галоген, C₁₋₁₂гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклического углеводородного радикала, и замещенного или незамещенного арила; включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

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



где n равно 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой O, S или NR^N;

X представляет собой O, S или NR^N;

B выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы, цианогруппы, и X-B вместе представляют собой гетероциклическое кольцо;

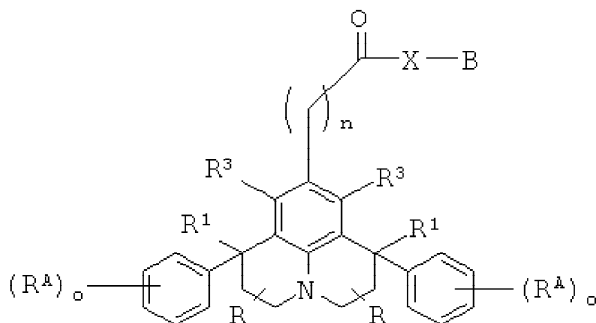
каждый из R и R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом,

замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, формила, оксогруппы, оксикарбонила, карбоксила, алкилкарбоксилата, алкиламида, аминокарбонила, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы; включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

10. Соединение по п.1, дополнительно представленное структурной формулой:



где n равно 0, 1, 2 или 3;

o равно 0, 1, 2 или 3;

X представляет собой O, S или NR^N ;

B выбрано из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} галогеноалкила, C_{1-6} гидроксиалкила, фенила, бензила, фурилметила, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы, цианогруппы, и $X-B$ вместе представляют собой морфолино или гетероциклическое кольцо;

каждый из R и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксиалкила, алкилкарбонила, карбонилалкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

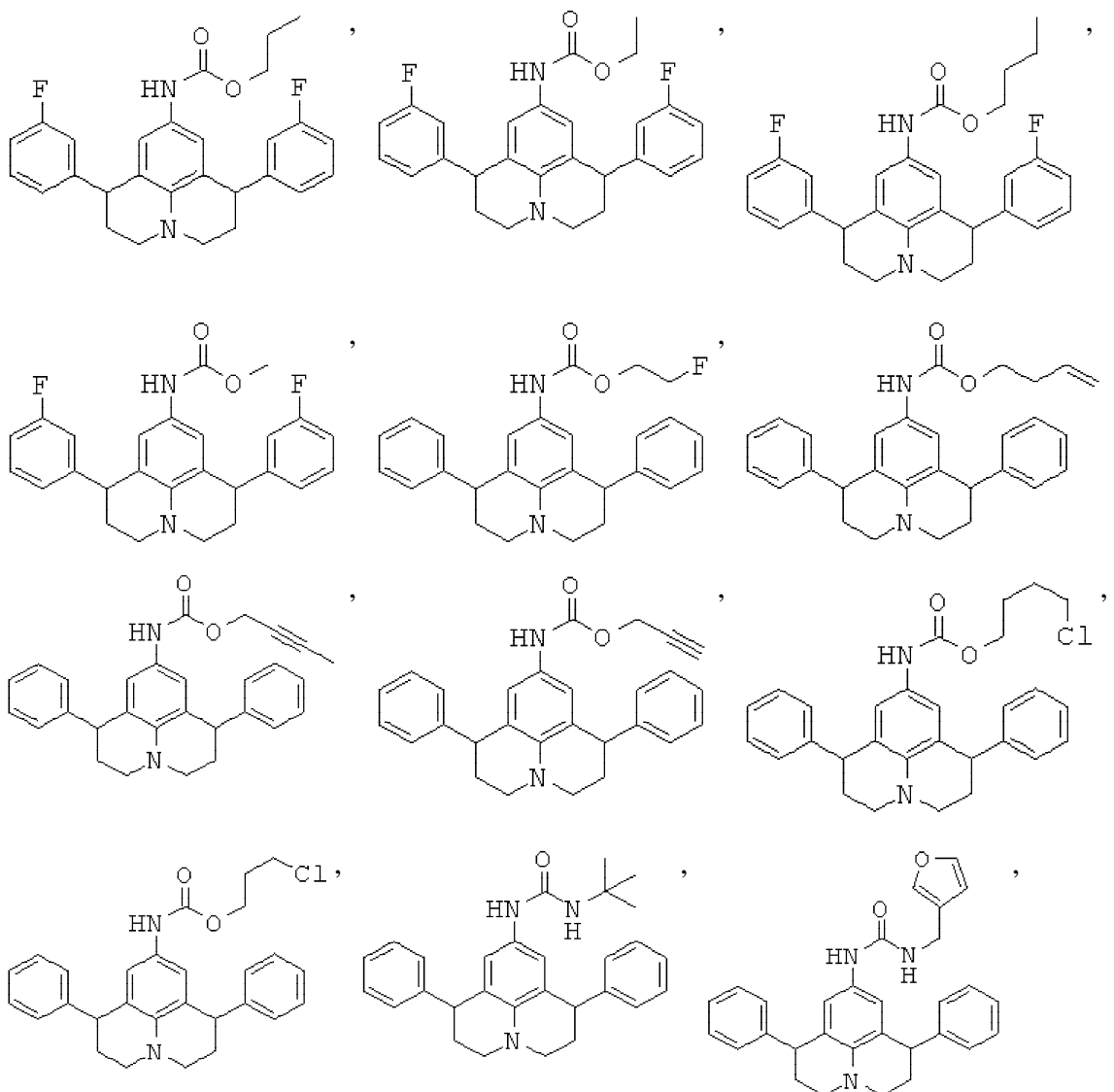
каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогена, углеводородного радикала, содержащего атом

галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, аминокарбоксила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₂алкила, C₁₋₁₂алкенила, C₁₋₁₂алкинила, галогена, C₁₋₁₂углеводородного радикала, содержащего атом галогена, C₁₋₁₂гидроксильного алкила, C₃₋₁₂циклического углеводородного радикала, гетероарила, углеводородного радикала, углеводородного радикала, содержащего гетероатом, замещенного или незамещенного арила, галогено, углеводородного радикала, содержащего атом галогена, гидроксила, алкоксила, гидроксильного алкила, алкилкарбонила, карбонильного алкила, формила, оксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбоксила, алкиламида, аминогруппы, алкиламиногруппы и цианогруппы;

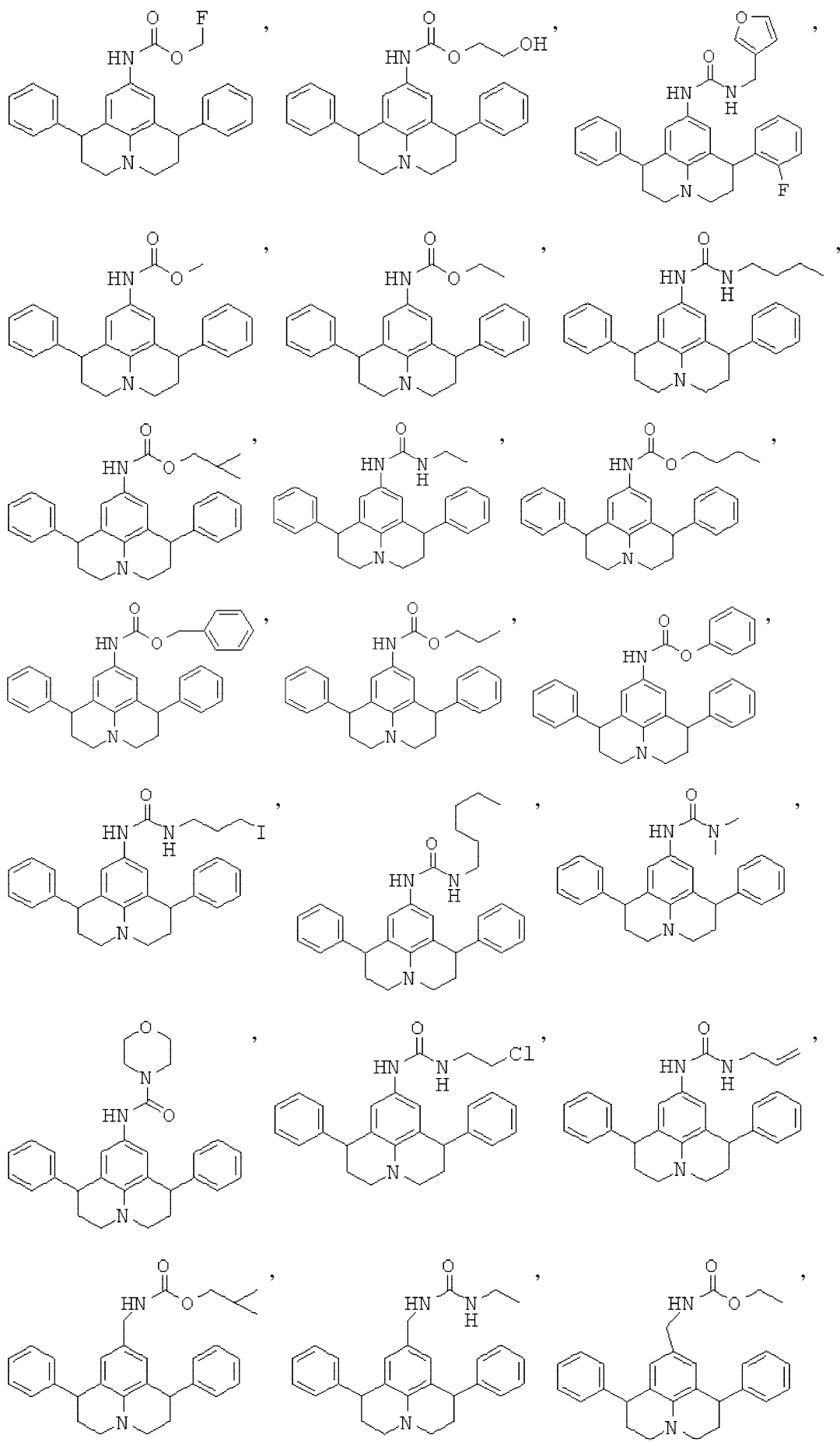
включая его альтернативные твердые формы, таутомеры, стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

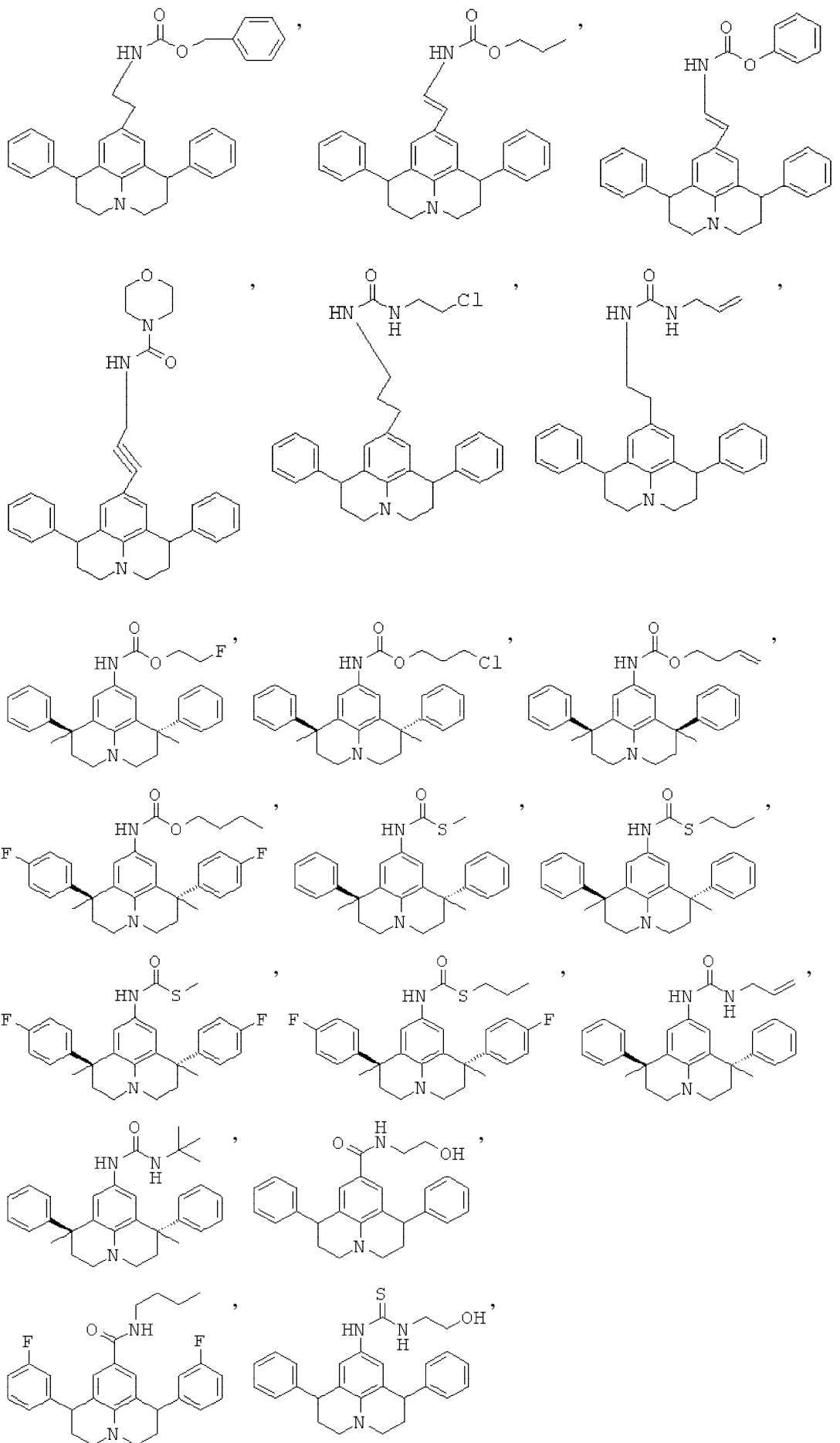


RU 2010149312 A

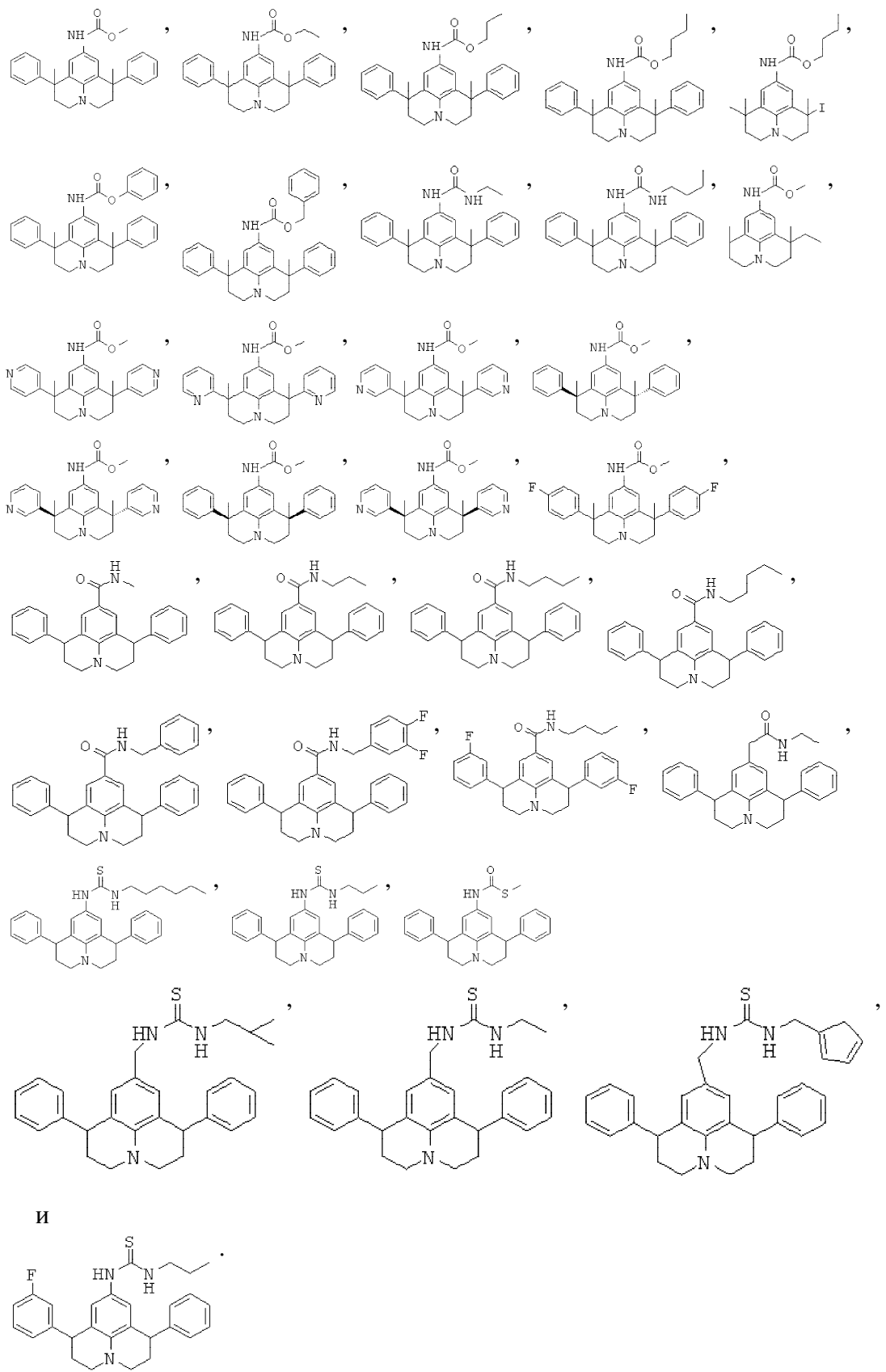
RU 2010149312 A



RU 2010149312 A
2136410102

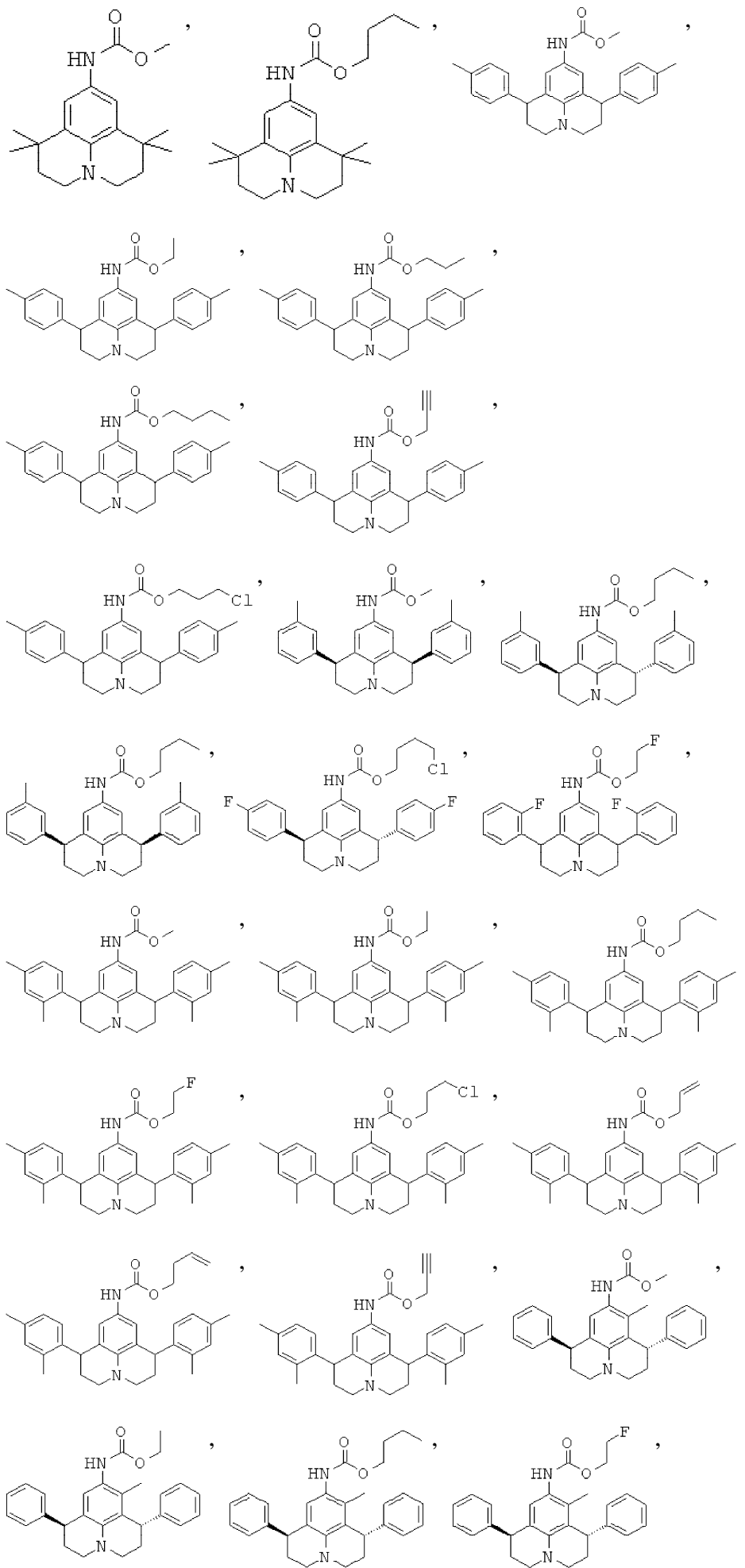


RU 2010149312 A

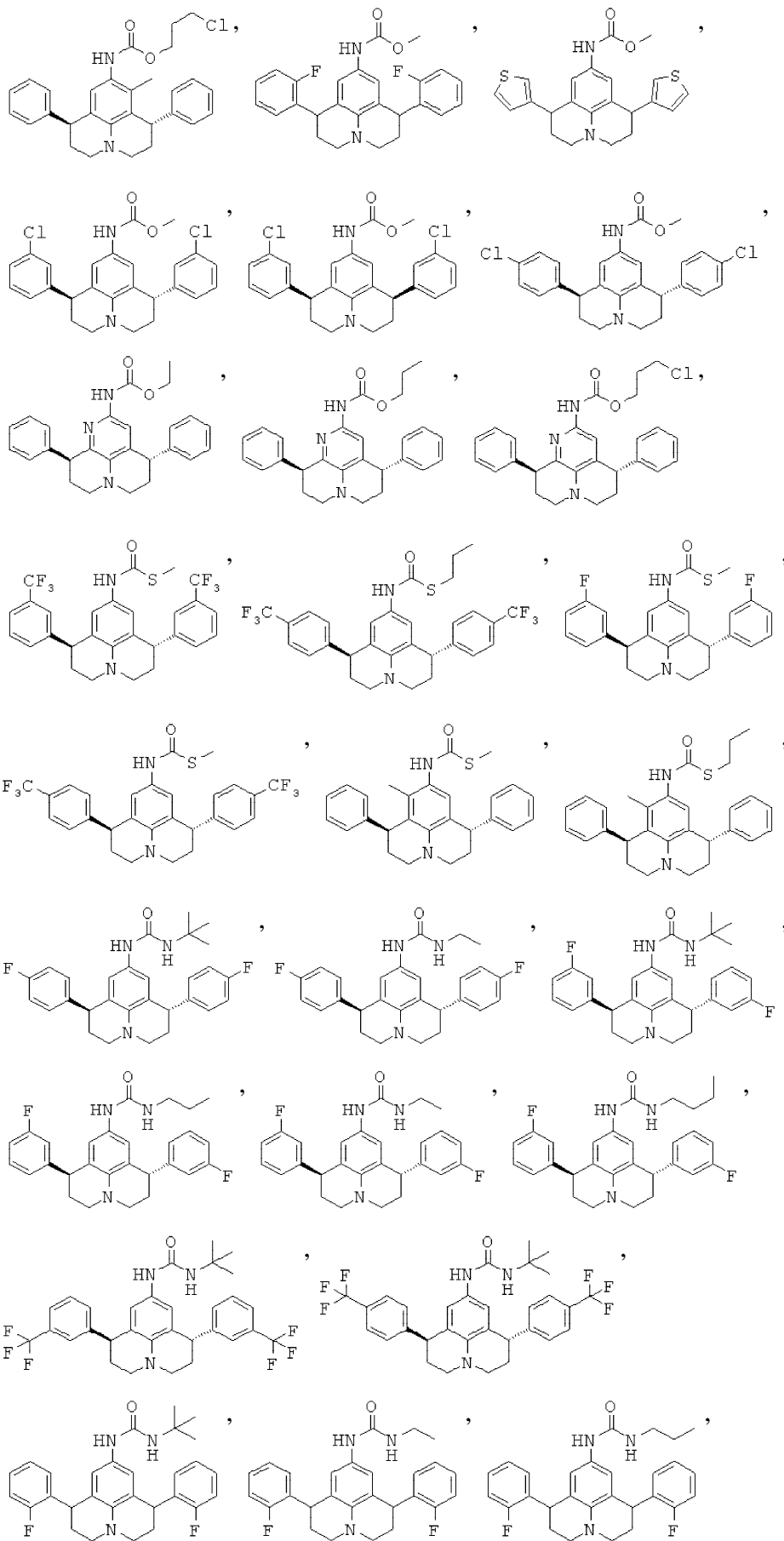


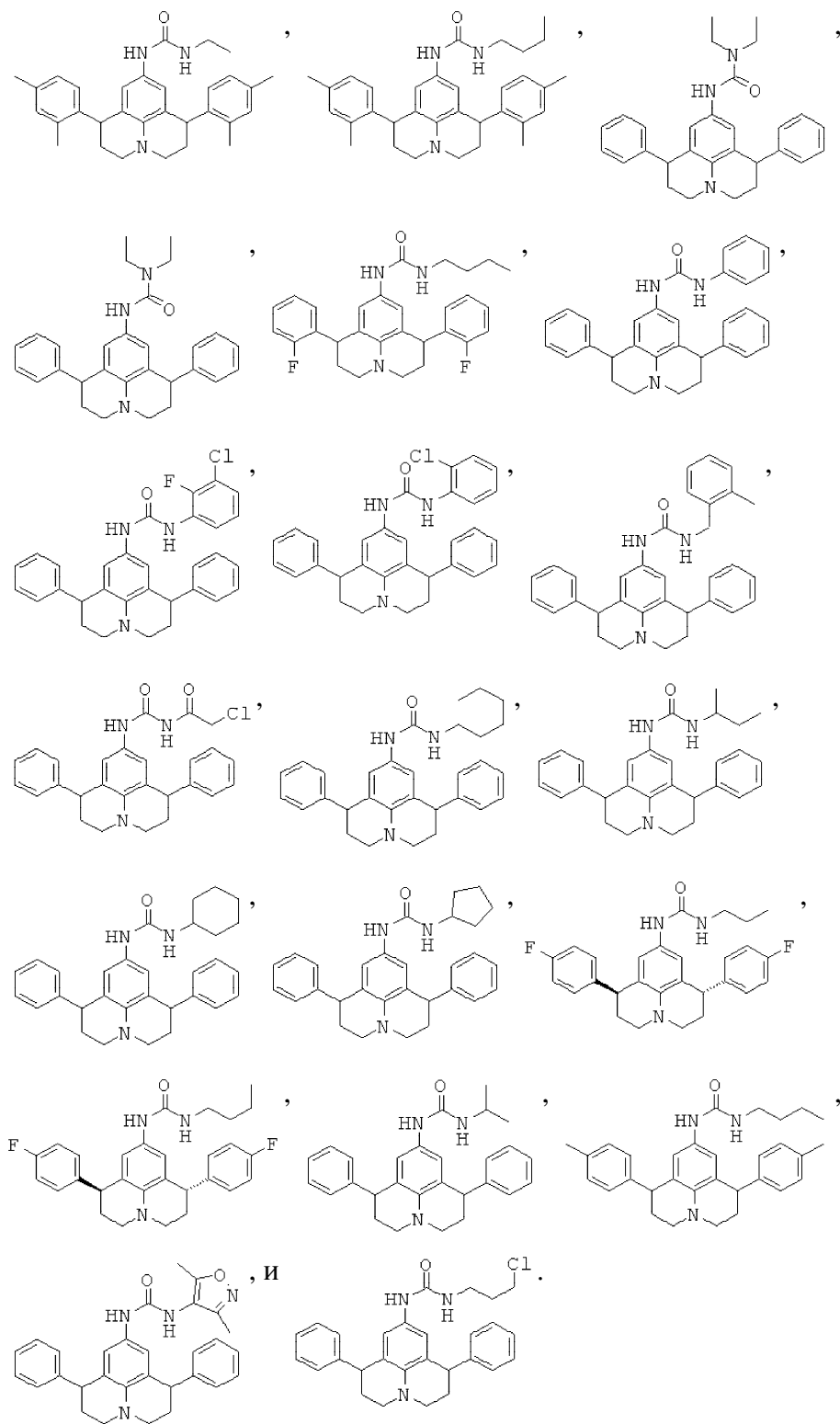
12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

RU 2010149312 A



RU 2010149312 A





13. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, опосредованного рецептором сфингозин-1-фосфата 3 (S1P3) у млекопитающего.

14. Применение по п.13, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из глаукомы, повышенного внутриглазного давления, ишемических нейропатий, оптической нейропатии, боли, висцеральной боли, боли роговицы, головной боли, мигрени, боли при раке, боли в спине, боли при синдроме раздраженной толстой кишки, мышечной боли и боли, ассоциированной с диабетической нейропатией, диабетической ретинопатии, дегенеративных состояний сетчатки, сухости глаз, ангиогенеза, ретинопатии недоношенных, диабетической ретинопатии, оптической нейропатии, глаукоматозной ретинопатии, мышечной

дегенерации, хороидальной неоваскуляризации, заживления глазных ран, отека сетчатки, застойной сердечной недостаточности, сердечной аритмии, атеросклероза, брадикардии, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, идиопатического легочного фиброза, вентилиационного повреждения легких, заживления ран без рубцов, заживления кожных ран без рубцов и косметического заживления.

15. Применение по п.13, где млекопитающее представляет собой человека.

R U 2 0 1 0 1 4 9 3 1 2 A

R U 2 0 1 0 1 4 9 3 1 2 A