



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006144867/04, 16.05.2005

(30) Конвенционный приоритет:
17.05.2004 US 60/571,852
30.09.2004 US 10/955,434

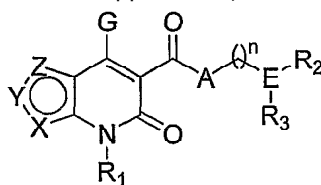
(43) Дата публикации заявки: 27.06.2008 Бюл. № 18

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.12.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/017121 (16.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/121151 (22.12.2005)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513(71) Заявитель(и):
ЭПИКС ДЕЛЭВЭР, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
БАР-ХАИМ Шай (IL),
БЕКЕР Орэн (IL),
ЧЕНЬ Донли (US),
ДАНОА Дэйл С. (US),
ХЕЙФЕТЦ Александр (IL),
ЛОБЕРА Мерседес (US),
МАРАНТЦ Яэл (IL),
МОХАНТИ Прадиумна (US),
НОЙМАН Сильвия (IL),
ШАЧЕМ Шарон (IL),
ВУ Лоуренс (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРИДИНОНА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу



(I)

где R₁ представляет собой разветвленный или неразветвленный (C₁-C₈)алкил или алкенил; замещенное или незамещенное (C₁-C₈)карбоциклическое кольцо; замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо, разветвленный или неразветвленный галогеналкил или замещенное или незамещенное (CH₂)_p-арильное, (CH₂)_p-гетероарильное кольцо, где p равно 1, 2, 3 или 4;

R₂ и R₃ независимо представляют собой H; разветвленный или неразветвленный (C₁-C₆)алкил; замещенное или незамещенное (C₁-C₆)карбоциклическое кольцо; замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкилгидрокси, замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкилалкокси, замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкиламино, замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкиламиноацил или замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкиламиноарил или R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенное или незамещенное пиперидиновое, пирролидиновое, азепановое, азиридиновое или азетидиновое кольцо;

X, Y, Z независимо представляют собой S, C, N или O;

A представляет собой NH; N(C₁-C₆)алкил или N(C₁-C₆)карбоциклическое кольцо; CH₂; или CH(алкил); или O;

E представляет собой N, CH, O, N-CO- или N-(CO)₂-;

G представляет собой H; OH; разветвленный или неразветвленный (C₁-C₆)алкил; разветвленный или неразветвленный O-(C₁-C₆)алкил; замещенное или незамещенное (C₁-C₆)карбоциклическое кольцо; разветвленный или неразветвленный O-C(O)-(C₁-C₆)алкил; замещенное или незамещенное O-CO-(C₁-C₆)карбоциклическое кольцо; NH₂, разветвленный или неразветвленный NH(C₁-C₆)алкил; замещенное или незамещенное NH(C₁-C₆)карбоциклическое кольцо; N[(C₁-C₆)алкил]₂; замещенный или незамещенный N[(C₁-C₆)карбоциклил]₂; разветвленный или неразветвленный NH-C(O)-(C₁-C₆)алкил; замещенное или незамещенное NH-CO-(C₁-C₆)карбоциклическое кольцо, разветвленный или неразветвленный NH-C(O)-O-(C₁-C₆)алкил или замещенное или незамещенное NH-CO-(C₁-C₆)-O-карбоциклическое кольцо; и n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и его фармацевтически приемлемые соли и/или сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, где E представляет N и R₂ и R₃, взятые вместе, образуют пирролидиновое кольцо.

3. Соединение по п.1, где E представляет N и R₂ и R₃, взятые вместе, образуют пиперидиновое кольцо.

4. Соединение по п.1, где E представляет N.

5. Соединение по п.1, где X представляет S и Y и Z представляют CH.

6. Соединение по п.1, где Y представляет S и X и Z представляют CH.

7. Соединение по п.1, где Z представляет S и X и Y представляют CH.

8. Соединение по п.1, где R₁ выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, н-пропила, н-бутила, изобутила и втор-бутила, CF₃, CH₂CF₃, CH(CF₃)₂ и CH₂CF₃.

9. Соединение по п.1, где G представляет OH.

10. Соединение по п.1, где A представляет NH.

11. Соединение по п.1, где A представляет CH₂.

12. Соединение по п.1, где A представляет O.

13. Соединение по п.1, где вышеуказанная разветвленная или неразветвленная галогеналкильная группа содержит атом галогена, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

14. Соединение по п.1, где n равно 1, 2 или 3.

15. Соединение по п.1, где n равно 3.

16. Соединение по п.1, где

R₁ представляет собой (C₁-C₈)алкил или алкенил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, н-пропила, аллила, н-бутила или изобутила;

R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенное или незамещенное пиперидиновое или пирролидиновое кольцо;

X представляет S;

Y и Z представляют C;

A представляет NH; CH₂ или O;

E представляет N;

G представляет OH и

n равно 1, 2, 3 или 4.

17. Соединение по п.1, где

R₁ представляет собой (C₁-C₈)алкил или алкенил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, н-пропила, аллила, н-бутила или изобутила;

R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенный или незамещенный пиперидин (N-содержащее шестичленное циклическое кольцо), пирролидин (N-содержащее пятичленное циклическое кольцо) или азепан (N-содержащее семичленное циклическое кольцо);

X представляет S;

Y и Z представляют C;

A представляет NH;

G представляет OH и
n равно 3.
18. Соединение по п.1, где
R₁ представляет собой (C₁-C₈)алкил, который является изопропилом;
R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенный или незамещенный пиперидин (N-содержащее шестичленное циклическое кольцо);

X представляет S;
Y и Z представляют C;
A представляет NH;
G представляет OH и
n равно 3.

19. Соединение по п.1, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлоридной, малеатной, цитратной, фумаратной, сукцинатной, тартратной, мезилатной, натриевой, калиевой, магниевой и кальциевой солей.

20. Соединение по п.1, где соединение является антагонистом рецептора 5-HT₄.

21. Соединение по п.1, где соединение является агонистом рецептора 5-HT₄.

22. Соединение по п.1, где соединение является неполным агонистом рецептора 5-HT₄.

23. Соединение по п.1, где соединение является неполным агонистом рецептора h5-HT_{4a}.

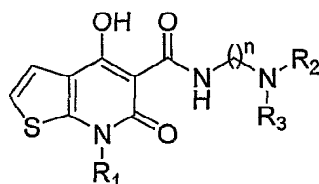
24. Соединение по п.1, где соединение является неполным агонистом рецептора h5-HT_{4e}.

25. Соединение по п.1, где соединение является агонистом рецептора h5-HT_{4a}.

26. Соединение по п.1, где соединение является агонистом рецептора h5-HT_{4e}.

27. Соединение по п.1, где соединение является обратным агонистом рецептора 5-HT₄.

28. Соединение, имеющее формулу



(II)

где R₁ представляет собой разветвленный или неразветвленный (C₁-C₈)алкил; замещенное или незамещенное (C₁-C₈)карбоциклическое кольцо; разветвленный или неразветвленный галогеналкил, замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо или замещенное или незамещенное (CH₂)_p-арильное или (CH₂)_p-гетероарильное кольцо, где p равно 1, 2, 3 или 4;

R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенное или незамещенное пиперидиновое, пирролидиновое, азепановое, азиридиновое или азетидиновое кольцо и
n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и его фармацевтически приемлемые соли и/или сложные эфиры.

29. Соединение по п.28, где

R₁ представляет собой (C₁-C₈)алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, н-пропила, н-бутила или изобутила;

R₂ и R₃, взятые вместе, образуют замещенный или незамещенный пиперидин (N-содержащее шестичленное циклическое кольцо) и
n равно 3.

30. Соединение по п.28, где разветвленная или неразветвленная галогеналкильная группа содержит атом галогена, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 в количестве, эффективном для лечения расстройства ЦНС или периферической нервной системы.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где расстройство ЦНС или периферической нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, расстройств познавательной способности, синдрома раздраженной толстой кишки, тошноты, рвоты, срыгивания, прокинезии, гастроэзофагеального рефлюкса, неязвенной диспепсии, депрессии, тревоги, недержания мочи, мигрени, аритмии, фибрилляции предсердий,

ишемического удара, гастрита, нарушений опорожнения кишечника, расстройств приема пищи, желудочно-кишечных расстройств, запора, эректильной дисфункции и угнетения дыхания.

33. Способ лечения расстройства ЦНС или периферической нервной системы, включающий введение пациенту, при необходимости, фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1 в количестве, эффективном для лечения расстройства ЦНС или периферической нервной системы.

34. Способ по п.33, в котором расстройство ЦНС или периферической нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, расстройств познавательной способности, синдрома раздраженной толстой кишки, тошноты, рвоты, срыгивания, прокинезии, гастроэзофагеального рефлюкса, неязвенной диспепсии, депрессии, тревоги, недержания мочи, мигрени, аритмии, фибрилляции предсердий, ишемического удара, гастрита, нарушений опорожнения кишечника, расстройств приема пищи, желудочно-кишечных расстройств, запора, эректильной дисфункции и угнетения дыхания.

35. Способ лечения синдрома раздраженной толстой кишки, включающий введение пациенту, при необходимости, фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1 в количестве, эффективном для лечения синдрома раздраженной толстой кишки.

36. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, при необходимости, фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1 в количестве, эффективном для лечения болезни Альцгеймера.

37. Калиевая соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

38. Натриевая соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

39. Сукцинатная соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

40. Цитратная соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

41. Малеатная соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

42. Мезилатная соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

43. Фумарат 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

44. Тартратная соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

45. Магниева соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

46. Кальциевая соль 6,7-дигидро-4-гидрокси-7-изопропил-6-оксо-N-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)тиено[2,3-b]пиридин-5-карбоксамида.

RU 2006144867 A

RU 2006144867 A