

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

(21)(22) Заявка: 2012122208/04, 28.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.10.2009 US 61/256,412

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2013 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/054497 (28.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/053706 (05.05.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

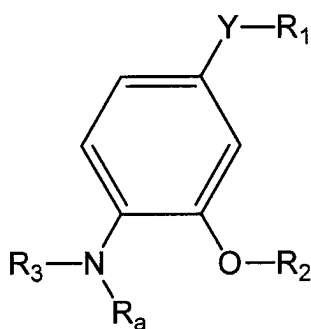
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Автор(ы):

**КОУТС Стивен Дж. (US),
БИАН Хайан (US),
ЦАЙ Чаочжун (US),
ДЕ КОРТ Барт Л. (US),
ЛЮ Ли (US),
МЭСИЛАГ Марк Дж. (US),
ДАКС Скотт Л. (US),
ПИТИС Филип М. (US),
КОННОЛЛИ Питер Дж. (US),
ХЕ Вей (US)**(54) **4-ЗАМЕЩЕННЫЕ-2-ФЕНОКСИФЕНИЛАМИНОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ДЕЛЬТА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



Формула I

где

R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидроксиди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила, хлора и фтора; таким образом, чтобы присутствовал только один ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил;

ii) нафтила;
iii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксид, фтора, хлора и циано;

iv) пиримидин-5-ила;

v) фуранила;

vi) тиенила;

vii) 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ила; и

viii) ди(C_{1-2} алкил)аминокарбонила;

при условии что, когда R_1 представляет собой 5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил, Y представляет собой связь;

Y представляет собой этил, винил или связь;

или Y представляет собой O , когда R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил;

R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, хлора, циано, трифторметокси и гидроксид;

или R_2 представляет собой фенил, замещенный одним аминокарбонилем, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонилем, C_{1-4} алкоксикарбонилем или карбоксизаместителем;

R_3 выбран из группы, состоящей из

i) 3-аминоциклогексила;

ii) 4-аминоциклогексила;

iii) пиперидин-3-ила;

iv) пиперидин-4-ила;

v) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по 3-му или 4-му положению одним или двумя фторзаместителями;

vi) азетидин-3-ил-метила;

vii) 2-(N-метиламино)этила;

viii) 3-гидрокси-2-аминопропила;

ix) пиперидин-3-ил-метила;

x) 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ила; и

xi) 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила;

или R_3 вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют пиперазинил, необязательно замещенный 4- C_{1-4} алкилом;

R_a представляет собой водород, 2-(N-метиламино)этил или C_{1-2} алкил, необязательно замещенный азетидин-3-илом;

а также его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонила и фтора; таким образом, чтобы присутствовал только один ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил;

ii) нафтила;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, фтора и циано;

iv) пиримидин-5-ила;

v) фуранила;

- vi) тиенила; и
- vii) ди(C₁₋₂алкил)аминокарбонила.

3. Соединение по п.2, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила и фтора;
- ii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фтора и циано; и
- iii) пиримидин-5-ила; и
- iv) ди(C₁₋₂алкил)аминокарбонила.

4. Соединение по п.3, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) фенила, необязательно замещенного одним метоксизаместителем;
- ii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фтора и циано; и
- iii) пиримидин-5-ила; и
- iv) ди(C₁₋₂алкил)аминокарбонила.

5. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой винил или связь; или Y представляет собой O, когда R₁ представляет собой необязательно замещенный фенил.

6. Соединение по п.5, в котором Y представляет собой винил или связь.

7. Соединение по п.1, в котором R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, фтора, хлора и гидрокси;

или R₂ представляет собой фенил, замещенный одним аминокарбонильным или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонильным заместителем.

8. Соединение по п.7, в котором R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси и гидрокси;

или R₂ представляет собой фенил, замещенный одним аминокарбонильным или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонильным заместителем.

9. Соединение по п.8, в котором R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метокси, гидрокси, аминокарбонила и C₁₋₄алкилкарбониламина.

10. Соединение по п.1, в котором R₃ выбран из группы, состоящей из

- i) 3-аминоциклогексила;
 - ii) 4-аминоциклогексила;
 - iii) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по 3-му или 4-му положению одним или двумя фторзаместителями;
 - iv) 2-(N-метиламино)этила;
 - v) пиперидин-3-ил-метила; и
 - vi) 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ила;
- или R₃ вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образует пиперазинил.

11. Соединение по п.10, в котором R₃ выбран из группы, состоящей из

- i) 3-аминоциклогексила;
- ii) 4-аминоциклогексила; и
- iii) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по

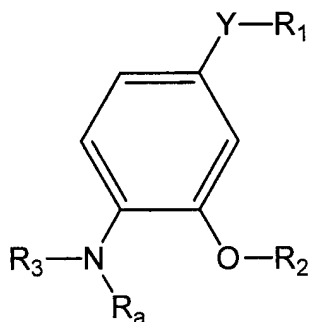
3-му или 4-му положению одним фторзаместителем;

или R_3 вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образует пиперазинил.

12. Соединение по п. 1, в котором R_a представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

13. Соединение по п. 12, в котором R_a представляет собой водород.

14. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонила и фтора; таким образом, чтобы присутствовал только один ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил;

ii) нафтила;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, фтора и циано;

iv) пиримидин-5-ила;

v) фуранила;

vi) тиенила; и

vii) ди(C_{1-2} алкил)аминокарбонила;

Y представляет собой винил или связь; или Y представляет собой O , когда R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил;

R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, фтора, хлора и гидроксид;

или R_2 представляет собой фенил, замещенный одним аминокарбонильным или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонильным заместителем;

R_3 выбран из группы, состоящей из

i) 3-аминоциклогексила;

ii) 4-аминоциклогексила;

iii) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по 3-му или 4-му положению одним или двумя фторзаместителями; 2-(N -метиламино)этила; пиперидин-3-ил-метила; и

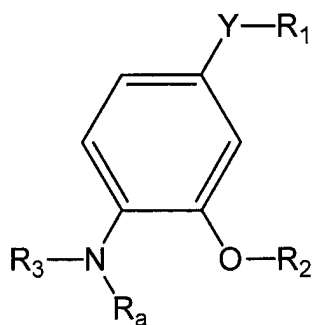
iv) 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ила;

или R_3 вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют пиперазинил;

R_a представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

а также его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение формулы (I)



Формула (I)

где R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила и фтора;

ii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фтора и циано;

iii) пиримидин-5-ила; и

iv) ди(C₁₋₂алкил)аминокарбонила;

Y представляет собой винил или связь;

R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси и гидроксид;

или R₂ представляет собой фенил, замещенный одним аминокарбонильным или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонильным заместителем;

R₃ выбран из группы, состоящей из

i) 3-аминоциклогексила;

ii) 4-аминоциклогексила;

iii) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по атому углерода одним или двумя фторзаместителями;

iv) 2-(N-метиламино)этила;

v) пиперидин-3-ил-метила; и

vi) 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ила;

или R₃ вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют пиперазинил;

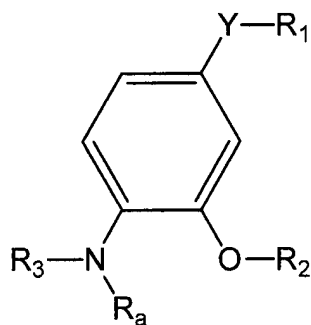
R_a представляет собой водород;

а также его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение формулы (I)

RU 2012122208 A

RU 2012122208 A



Формула (I)

где R_1 выбран из группы, состоящей из

- i) фенила, необязательно замещенного одним метоксизаместителем;
- ii) пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, фтора и циано;
- iii) пиримидин-5-ила; и
- iv) ди(C_{1-2} алкил)аминокарбонила;

Y представляет собой винил или связь;

R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метокси, гидроксид, аминокарбонила и C_{1-4} алкилкарбониламина;

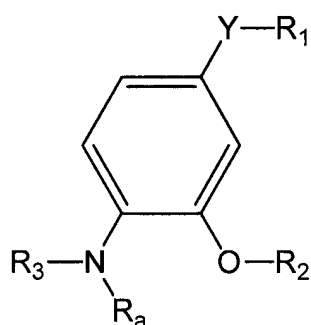
R_3 выбран из группы, состоящей из

- i) 3-аминоциклогексила;
 - ii) 4-аминоциклогексила;
 - iii) пирролидин-2-ил-метила, в котором пирролидин-2-ил необязательно замещен по атому углерода одним фторзаместителем; и
- или R_3 вместе с R_a и атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют пиперазинил;

R_a представляет собой водород;

а также его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение формулы (I)



Формула (I)

выбранное из группы, состоящей из:

соединения, в котором R_1 представляет собой 2-(*N,N*-диэтиламинокарбонил), Y представляет собой (*E*)-винил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, R_3 представляет собой пирролидин-2-ил-метил, и R_a представляет собой H; (2*S*)

соединения, в котором R_1 представляет собой 2-(*N,N*-диэтиламинокарбонил), Y

RU 2012122208 A

RU 2012122208 A

A

2012122208

A

2012122208

A

2012122208

A

2012122208

A

2012122208

A

2012122208

2012122208

О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, и R_a представляет собой Н; смесь эндо/экзоизомеров;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой азетидин-3-ил-метил, и R_a представляет собой Н;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой азетидин-3-ил-метил, и R_a представляет собой азетидин-3-ил-метил;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ил, и R_a представляет собой Н; смесь эндо/экзоизомеров;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой пиперидин-3-ил-метил, и R_a представляет собой Н; рацемическая смесь;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой 3-аминоциклогексил, и R_a представляет собой Н; смесь 4-х изомеров;

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой 2-(N-метиламино)этил, и R_a представляет собой Н; и

соединения, в котором R₁ представляет собой 4-метоксифенил, Y представляет собой О, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, R₃ представляет собой 2-(N-метиламино)этил, и R_a представляет собой 2-(N-метиламино)этил; и

и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и по меньшей мере одно вещество из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и фармацевтически приемлемого разбавителя.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, в которой композиция представляет собой твердую лекарственную форму для перорального введения.

20. Фармацевтическая композиция по п. 18, в которой композиция представляет собой сироп, эликсир или суспензию.

21. Способ лечения боли в диапазоне от умеренной до сильной у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий этап, на котором пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения по п. 1.

22. Способ по п. 21, в котором боль в диапазоне от умеренной до сильной вызвана заболеванием или состоянием, выбранным из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, фибромиалгии, мигрени, головной боли, зубной боли, ожога, солнечного ожога, укуса змеи, укуса паука, укуса насекомого, нейрогенного мочевого пузыря, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, интерстициального цистита, ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, мукозита, энтерита, целлюлита, каузалгии, неврита седалищного нерва, невралгии в височно-нижнечелюстном суставе, периферического неврита, полиневрита, культевой боли, фантомной боли в ампутированной конечности, послеоперационной кишечной непроходимости, холецистита, болевого синдрома после мастэктомии, невропатической боли в ротовой полости, синдрома Шарко, рефлекторной

симпатической дистрофии, синдрома Гийена-Барре, парестетической мералгии, синдрома жжения в полости рта, кластерной головной боли, головной боли при мигрени, периферической невропатии, двусторонней периферической невропатии, диабетической невропатии, неврита зрительного нерва, постфебрильного неврита, мигрирующего неврита, сегментарного неврита, неврита Гомбо, нейронита, шейно-плечевой невралгии, черепной невралгии, невралгии коленчатого узла, невралгии языкоглоточного нерва, мигренозной невралгии, идиопатической невралгии, межреберной невралгии, невралгии в области молочных желез, невралгии Мортонa, синдрома носоресничного нерва, затылочной невралгии, эритромелалгии, невралгии Слудера, невралгии крылонебного узла, невралгии надглазничного нерва, невралгии видиева нерва, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, синусовой головной боли, тензионной головной боли, схваток, родов, менструальных болей и рака.

23. Способ по п. 21, в котором боль выбрана из группы, состоящей из воспалительной боли, централизованно-опосредованной боли, периферически-опосредованной боли, висцеральной боли, боли, связанной со структурными нарушениями, онкологической боли, боли, связанной с повреждением мягких тканей, боли, связанной с прогрессирующим заболеванием, невропатической боли, острой боли, связанной с острым повреждением, острой боли, связанной с травмой, острой боли, связанной с хирургическим вмешательством, хронической головной боли, хронической боли, связанной с невропатологией, хронической боли в постинсультном периоде, а также хронической боли от мигрени.

24. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранных из группы, состоящей из депрессии, болезни Паркинсона, наркотической зависимости, алкогольной зависимости, гастрита, недержания мочи, преждевременного семяизвержения, диареи, сердечно-сосудистых заболеваний и респираторных заболеваний, включающий этап, на котором нуждающемуся в подобном лечении млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения или соли по п.1.