



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006131454/04, 16.03.2005

(30) Конвенционный приоритет:
29.03.2004 DK PA 2004 00498
31.03.2004 US 60/557,698

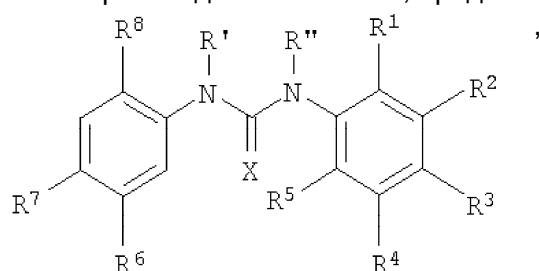
(43) Дата публикации заявки: 10.05.2008 Бюл. № 13

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.10.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2005/051183 (16.03.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/092843 (06.10.2005)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову(71) Заявитель(и):
НьюроСерч А/С (ДК)(72) Автор(ы):
ДАХЛЬ Бьярне Х. (ДК),
ПЕТЕРС Дан (ДК),
ОЛЬСЕН Гуннар М. (ДК),
ЕРГЕНСЕН Тино Дюхринг (ДК),
ТИММЕРМАН Даниель Б. (ДК)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Производное мочевины, представленное формулой I



любой из его энантиомеров или любая смесь его энантиомеров, или его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль присоединения, где

X представляет собой O, S или NR'''; где R''' представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил или циано;

R' и R'' независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкил-алкил;

R¹ представляет собой водород, алкил, гидроксигруппу, алкокси, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, амино или группу формулы -NR''''(CO)R''''', -NR''''(CO)Ar, -NR''''(CO)-NR''''R''''', -NR''''(CO)NR''''Ar, -NR''''(CO)CH=CH-R''''', -NR''''(SO₂)R'''''' или -NR''''(SO₂)Ar, где

R'''' и R'''''' независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; и

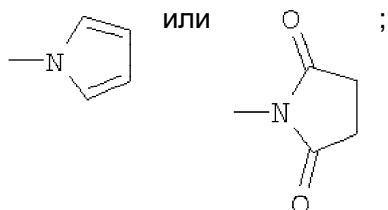
Ar представляет собой арильную группу или ароматическую моно- или полициклическую

гетероциклическую группу; или

R^1 представляет собой группу формулы $-\text{CONR}^{\text{''''}}\text{R}^{\text{''''}}$ или $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{''''}}\text{R}^{\text{''''}}$, где $R^{\text{''''}}$ и $R^{\text{''''}}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; или

$R^{\text{''''}}$ и $R^{\text{''''}}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо; или

R^1 представляет собой группу формулы



R^2 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или аминогруппу;

R^3 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или аминогруппу;

R^4 представляет собой водород, алкил, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или аминогруппу;

R^5 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или аминогруппу;

R^6 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, аминогруппу или фенил;

R^7 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, аминогруппу или фенил; и

R^8 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, алкокси, циано, нитро или аминогруппу.

2. Производное мочевины по п.1, где X представляет собой O, S или $\text{NR}^{\text{''}}$, где $R^{\text{''}}$ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил или циано.

3. Производное мочевины по п.1, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил или циклоалкил-алкил.

4. Производное мочевины по п.3, где оба из R' и R'' представляют собой водород.

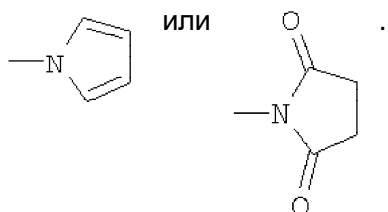
5. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой водород, алкил, гидроксигруппу, алкокси, галоген, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, аминогруппу или группу формулы $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{CO})\text{R}^{\text{''''}}$, $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{CO})\text{Ar}$, $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{CO})-\text{NR}^{\text{''''}}\text{R}^{\text{''''}}$, $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{CO})\text{NR}^{\text{''''}}\text{Ar}$, $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{CO})\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{\text{''''}}$, $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{SO}_2)\text{R}^{\text{''''}}$ или $-\text{NR}^{\text{''''}}(\text{SO}_2)\text{Ar}$, где $R^{\text{''''}}$ и $R^{\text{''''}}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; и

Ar представляет собой арильную группу или ароматическую моно- или полициклическую гетероциклическую группу; или

R^1 представляет собой группу формулы $-\text{CONR}^{\text{''''}}\text{R}^{\text{''''}}$ или $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{''''}}\text{R}^{\text{''''}}$, где $R^{\text{''''}}$ и $R^{\text{''''}}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; или

$R^{\text{''''}}$ и $R^{\text{''''}}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо; или

R^1 представляет собой группу формулы



6. Производное мочевины по п.5, где R^1 представляет собой водород, алкил, гидроксигруппу,

алкокси, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, amino или группу формулы $-NR^{''''}(CO)R^{''''}$, $-NR^{''''}(CO)Ar$, $-NR^{''''}(CO)-NR^{''''}R^{''''}$, $-NR^{''''}(CO)NR^{''''}Ar$, $-NR^{''''}(CO)CH=CH-R^{''''}$, $-NR^{''''}(SO_2)R^{''''}$ или $-NR^{''''}(SO_2)Ar$, где $R^{''''}$ и $R^{''''}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; и

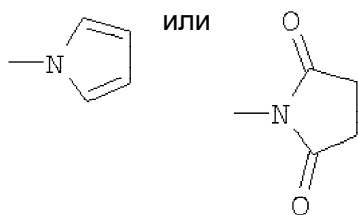
Ar представляет собой фенил, пирролил, имидазолил, пиразолил или пиридинил; или R^1 представляет собой группу формулы $-CONR^{''''}R^{''''}$ или $-SO_2-NR^{''''}R^{''''}$, где $R^{''''}$ и $R^{''''}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; или

$R^{''''}$ и $R^{''''}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

7. Производное мочевины по п.6, где R^1 представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, amino или группу формулы $-NR^{''''}(CO)R^{''''}$, где

$R^{''''}$ и $R^{''''}$ независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, алкенил, фенил или бензил; или

R^1 представляет собой группу формулы



8. Производное мочевины по п.6, где R^1 представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, amino или $-NH(CO)$ алкил.

9. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^2 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или amino.

10. Производное мочевины по п.9, где R^2 представляет собой водород, гидроксид или галогено.

11. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^3 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или amino.

12. Производное мочевины по п.11, где R^3 представляет собой водород, гидроксид, галогено или нитро.

13. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^4 представляет собой водород, алкил, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или amino.

14. Производное мочевины по п.13, где R^4 представляет собой водород, алкил или галогено.

15. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^5 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро или amino.

16. Производное мочевины по п.15, где R^5 представляет собой водород, нитро или amino.

17. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^6 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, amino или фенил.

18. Производное мочевины по п.17, где R^6 представляет собой водород, галогено, галогеноалкил или фенил.

19. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^7 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, циано, нитро, amino или фенил.

20. Производное мочевины по п.19, где R^7 представляет собой водород, нитро или фенил.

21. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где R^8 представляет собой водород, гидроксид, галогено, галогеноалкил, галогеноалкокси, алкокси, циано, нитро или amino.

22. Производное мочевины по п.21, где R^8 представляет собой водород, гидроксид, галогено или алкокси.

23. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где
R¹ представляет собой водород, алкил, гидроксид, алкокси, амино или -NH(CO)метил;
R² представляет собой водород, гидроксид или галоген;
R³ представляет собой водород, гидроксид, галоген или нитро;
R⁴ представляет собой водород, алкил или галоген;
R⁵ представляет собой водород, алкил, амино или нитро;
R⁶ представляет собой водород, галоген, галогеноалкил или фенил;
R⁷ представляет собой водород или фенил; и
R⁸ представляет собой водород, гидроксид, галоген или алкокси.
24. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где
R¹ представляет собой гидроксид;
R² представляет собой водород или галоген;
R³ представляет собой водород или нитро;
R⁴ представляет собой водород или галоген;
R⁵ представляет собой водород, нитро или амино;
R⁶ представляет собой галоген или галогеноалкил;
R⁷ представляет собой водород или фенил; и
R⁸ представляет собой водород, галоген или алкокси.
25. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где
R¹ представляет собой водород;
R² представляет собой водород, гидроксид или галоген (хлор);
R³ представляет собой водород или гидроксид;
R⁴ представляет собой алкил или галоген;
R⁵ представляет собой водород;
R⁶ представляет собой водород, галогеналкил или фенил;
R⁷ представляет собой водород или фенил; и
R⁸ представляет собой водород или галоген.
26. Производное мочевины по любому из пп.1-4, где
R¹ представляет собой алкил, алкокси, амино или N-алкилкарбонил-амино;
R² представляет собой водород;
R³ представляет собой гидроксид или галоген;
R⁴ представляет собой водород или галоген;
R⁵ представляет собой водород;
R⁶ представляет собой галогеноалкил;
R⁷ представляет собой водород; и
R⁸ представляет собой водород или галоген.
27. Производное мочевины по п.23, представляющее собой
N-(3-хлор-6-гидрокси-фенил)-N'-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(2-амино-6-гидрокси-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(5-хлор-2-гидрокси-фенил)-N'-(2-гидрокси-4-нитро-фенил)мочевину;
N-(2-амино-4,5-дихлор-фенил)-N'-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)мочевину;
N-{4,5-дихлор-2-[3-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)-уреидо]фенил}-ацетамид;
N-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(4-гидрокси-6-метил-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)-N'-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)мочевину;
N-(бифенил-3-ил)-N'-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)мочевину;
N-(бифенил-4-ил)-N'-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)мочевину;
N-(бифенил-4-ил)-N'-(5-хлор-2-гидрокси-фенил)мочевину;
N-(3,5-дихлор-2-гидрокси-фенил)-N'-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(3-бром-5-хлор-2-гидрокси-фенил)-N'-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)-N'-(3-гидрокси-5-метил-фенил)мочевину;

N-(3-гидрокси-5-метил-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)-N'-(4-гидрокси-2-метил-фенил)мочевину;
N-(5-хлор-2-метокси-фенил)-N'-(2-хлор-5-трифторметил-фенил)мочевину;
N-(2-гидрокси-6-нитро-фенил)-N'-(3-трифторметил-фенил)мочевину или
N-(3-хлор-6-метокси-фенил)-N'-(2-гидрокси-4-нитро-фенил)мочевину;
или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль присоединения.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество производного мочевины по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

29. Применение производного мочевины по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения для изготовления фармацевтической композиции/лекарства для лечения, профилактики или облегчения заболевания или расстройства, или состояния вскармливаемого, включая человека, где заболевание, расстройство или состояние чувствительно к модуляции никотиновых ацетилхолиновых $\alpha 7$ -рецепторов.

30. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние имеет отношение к центральной нервной системе.

31. Применение по п.30, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой тревогу, когнитивные расстройства, дефицит обучения, дефициты и дисфункцию памяти, болезнь Альцгеймера, дефицит внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, синдром Жиля де ла Туретта, депрессию, манию, маниакальную депрессию, шизофрению, обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), панические расстройства, расстройства приема пищи, такие как нервная анорексия, булимия и ожирение, нарколепсию, ноцицепцию, СПИД-деменцию, старческую деменцию, периферическую невропатию, аутизм, дислексию, позднюю дискинезию, гиперкинезию, эпилепсию, булимию, посттравматический синдром, социальную фобию, расстройства сна, псевдодеменцию, синдром Ганзера, предменструальный синдром, синдром поздней лютеиновой фазы, синдром хронической усталости, мутизм, трихотилломанию и нарушение суточного ритма организма.

32. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние связаны с сокращениями гладких мышц, включая конвульсивные расстройства, стенокардию, преждевременные роды, конвульсии, диарею, астму, эпилепсию, позднюю дискинезию, гиперкинезию, преждевременную эякуляцию и затруднение эрекции.

33. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние имеет отношение к эндокринной системе, такое как тиреотоксикоз, феохромоцитома, гипертензия и аритмии.

34. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой нейродегенеративные расстройства, включая кратковременную аноксию и индуцированную нейродегенерацию.

35. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой воспалительное расстройство, включая воспалительные кожные расстройства, такие как акне и розацеа, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит и диарею.

36. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой слабую, умеренную или даже сильную боль, имеющую острый, хронический или повторяющийся характер, а также невропатическую боль и боль, вызванную мигренью, послеоперационную боль, фантомную боль, невропатическую боль, хроническую головную боль, центральную боль, боль, связанную с диабетической невропатией, с посттерапевтической невралгией или с повреждением периферических нервов.

37. Применение по п.29, где заболевание, расстройство или состояние связано с синдромами отмены, вызванными прекращением применения веществ, вызывающих привыкание, включая продукты, содержащие никотин, такие как табак, опиоиды, такие как героин, кокаин и морфин, бензодиазепины и бензодиазепиноподобные лекарства и

алкоголь.

38. Способ лечения, профилактики или облегчения заболевания или расстройства, или состояния живого организма животного, в том числе человека, где расстройство, заболевание или состояние чувствительно к модуляции никотиновых ацетилхолиновых $\alpha 7$ рецепторов, включающий стадию введения в такой живой организм животного, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного производного мочевины по любому из пп.1-27.

RU 2 0 0 6 1 3 1 4 5 4 A

RU 2 0 0 6 1 3 1 4 5 4 A