



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008130094/14, 22.12.2006

(30) Конвенционный приоритет:
22.12.2005 US 60/753,187

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2010 Бюл. № 3

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.07.2008(86) Заявка РСТ:
US 2006/049141 (22.12.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/076070 (05.07.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский
и Партнеры", пат.пov. А.В.Мишу, рег.№ 364

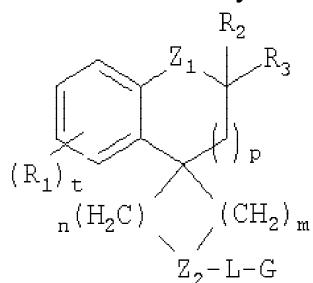
(71) Заявитель(и):
ВЕРТЕКС ФАРМАСЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)(72) Автор(ы):
МЕЙКИНГЗ Льюис Р. (US),
ГАРСИЯ-ГУСМАН БЛАНКО Мигель (US),
ХАРЛИ Деннис Дж. (US),
ДРУТУ Иоана (US),
РАФФАИ Габриэль (US),
БЕРГЕРОН Дэниел М. (US),
НАКАТАНИ Акико (US),
ТЕРМИН Андреас П. (US),
СИЛИНА Алина (US)

A

(54) МОДУЛЯТОРЫ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

1. Способ модуляции активности мускаринового рецептора, включающий стадию
взаимодействия указанного рецептора с соединением формулы (XX)



(XX)

или его фармацевтически приемлемыми солями, где
каждая из групп R₁, R₂, R₃ независимо является Q₁ или Q₂, или R₂ и R₃ вместе
образуют оксо;

Z₁ означает -C(Q₁)₂-, -C(H)(Q₁)-, -C(H)(Q₅)-, -C(O)-, -CH₂-, -N(Q₁)-, -N(Q₂)- или O;

Z₂ является N;

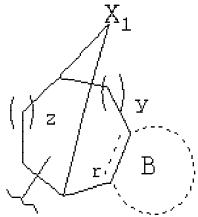
L означает связь, алифатическую группу, C₃-C₆ циклоалифатическую группу, -O-

RU 2008130094 A

RU 2008130094 A

, $-\text{S}(\text{O})_Z-$, $-\text{S}(\text{O})_Z-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил-, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)-$ или $-\text{S}(\text{O})_z\text{N}(\text{Q}_2)-$, где алифатическая группа необязательно замещена 1-3 оксо, Q_1 или Q_2 ;

G означает моноциклоалифатическую группу, моногетероциклоалифатическую группу, адамантил, или бициклическую или трициклическую группу формулы (XXIII)



(XXIII)

в которой моноциклоалифатическая группа, моногетероциклоалифатическая группа, адамантил, и бициклическая или трициклическая группа соединены с L через любой атом кольца, включая атомы в X_1 и кольце B , и моноциклоалифатическая группа, моногетероциклоалифатическая группа, бициклическая или трициклическая группы замещены арилом или гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из Q_2 и Q_3 ;

связь r является простой или двойной связью, и когда кольцо B присутствует, связь r конденсирована с B ;

кольцо B , если присутствует, является 5-6-членным циклоалифатическим или гетероциклоалифатическим кольцом, и необязательно замещено 1-3 оксогруппами, Q_1 или Q_2 ;

X_1 является $-(\text{CH}_2)_i-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$, или X_1 является $-\text{N}-$, и атом азота связан с арилом или гетероарилом, замещенным на G ;

каждая группа Q_1 независимо означает галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OQ}_2$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{Q}_2$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)(\text{OQ}_2)$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})-\text{Q}_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Q}_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{S}(\text{O})_Z-\text{Q}_2$ или алифатическую группу, необязательно включающую 1-3 заместителя, независимо выбранные из Q_2 или Q_3 ;

каждая группа Q_2 независимо означает H , алифатическую группу, циклоалифатическую группу, арил, арилалкил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждая группа необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранные из Q_3 ;

каждая группа Q_3 означает галоген, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{Q}_4$, $-\text{N}(\text{Q}_4)_2$, $-\text{COOQ}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{Q}_4$, $-\text{OQ}_4$, или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{H}$, $-\text{NH}_2$, или $-\text{COOH}$;

каждая группа Q_4 означает алифатическую группу, циклоалифатическую группу, арил, арилалкил, гетероциклоалифатическую группу, гетероаралкил или гетероарил, каждая группа необязательно включает 1-3 заместителя, выбранные из галогена, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{H}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{COOH}$;

каждая группа Q_5 означает гетероциклическое кольцо, необязательно включающее 1-3 заместителя, выбранные из галогена, C_{1-4} алкила, оксо, CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_Z\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$;

каждое число i независимо равно 1, 2 или 3;

каждое число m и n независимо равно 1, 2, 3 или 4, при условии, что $m+n$ равно, по

меньшей мере, 4;

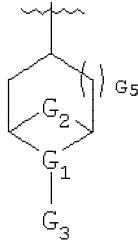
каждое число p равно 0 или 1;

каждое число u независимо равно 0 или 1;

каждое число t равно от 1 до 4; и

каждое число z независимо равно 0, 1 или 2.

2. Способ по п.1, где G означает



G_1 является $-N-$ или $-C(H)-$;

G_2 отсутствует или означает C_{1-3} алкил;

G_3 означает арил или гетероарил, каждый независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из Q_2 и Q_3 ; и

G_5 равно 0 или 1, когда G_2 отсутствует, или 0, когда G_2 означает C_{1-3} алкил.

3. Способ по п.2, где G_2 отсутствует.

4. Способ по п.3, где G_1 является N .

5. Способ по п.4, где G_3 означает арил, необязательно замещенный 1-3 галогеном, циано, C_{1-4} алcoxси, C_{1-4} алкилом, циклопропилом или фенилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями: галогеном, циано, гидрокси, C_{1-4} алcoxси или C_{1-4} алкилом.

6. Способ по п.4, где G_3 означает гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями: галогеном, циано, C_{1-4} алcoxси, C_{1-4} алкилом, циклопропилом или фенилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями: галогеном, циано, гидрокси, C_{1-4} алcoxси или C_{1-4} алкилом.

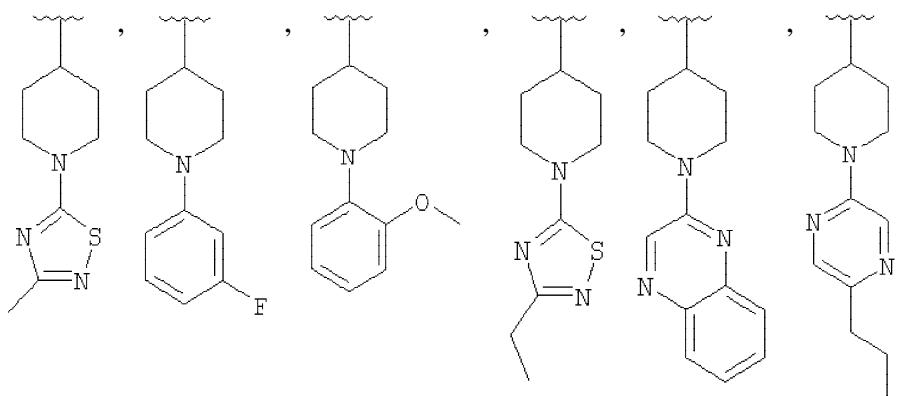
7. Способ по п.4, где G_5 равно 0.

8. Способ по п.4, где G_5 равно 1.

9. Способ по п.2, где G_2 является $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)-(CH_2)-$.

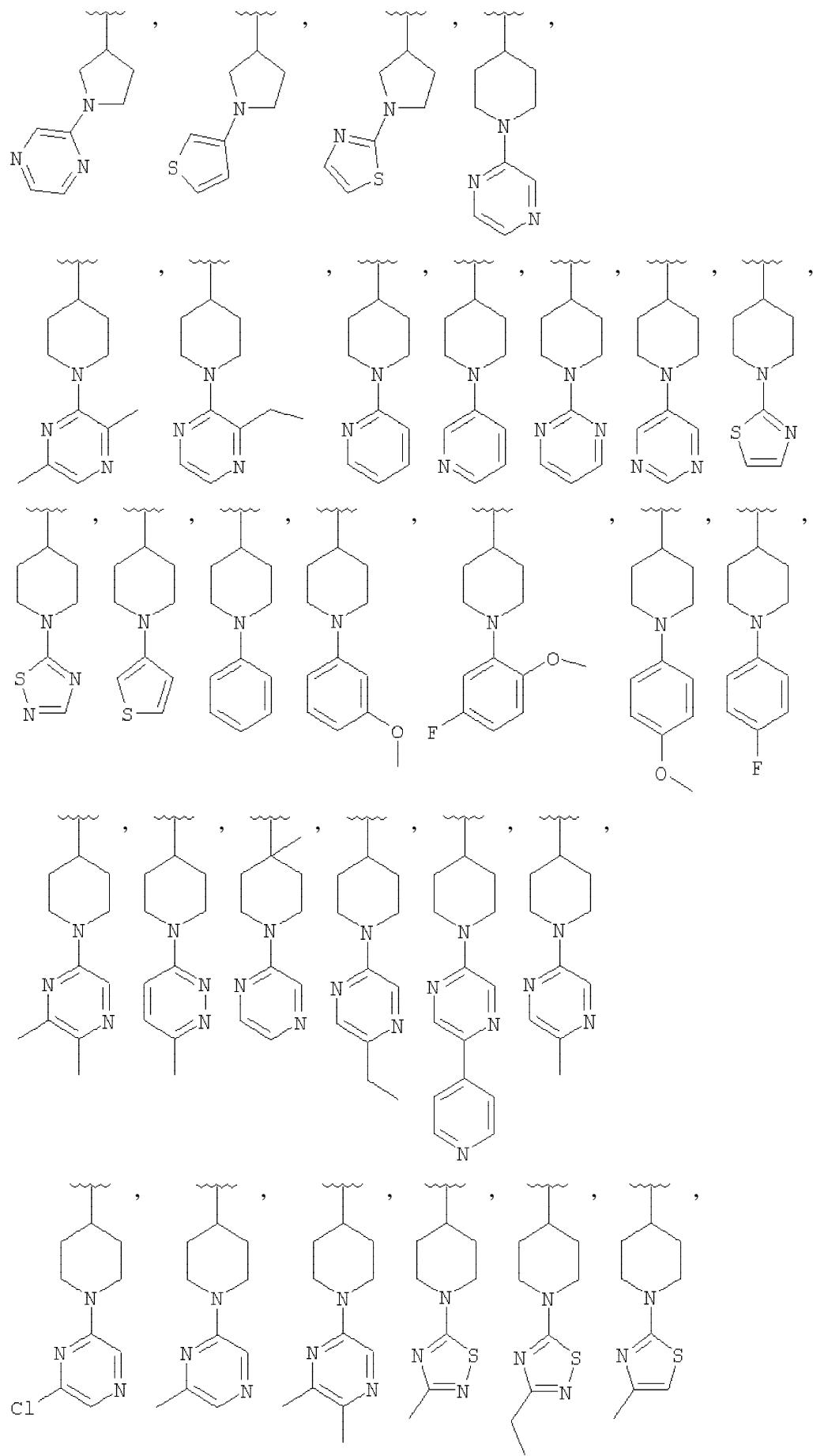
10. Способ по п.9, где G_1 означает N .

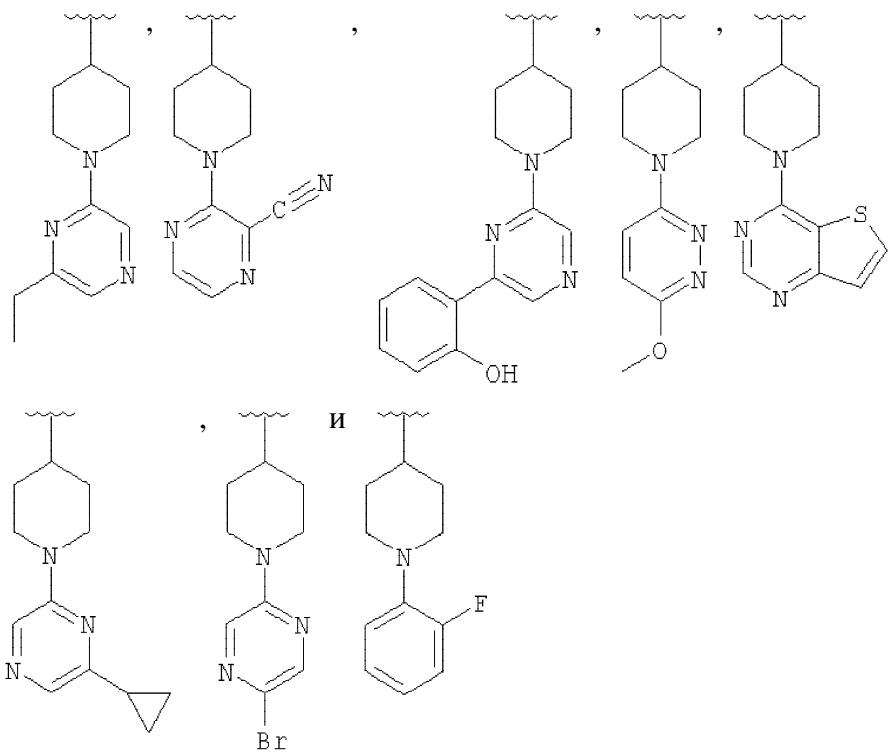
11. Способ по п.1, где G является группой, выбранной из



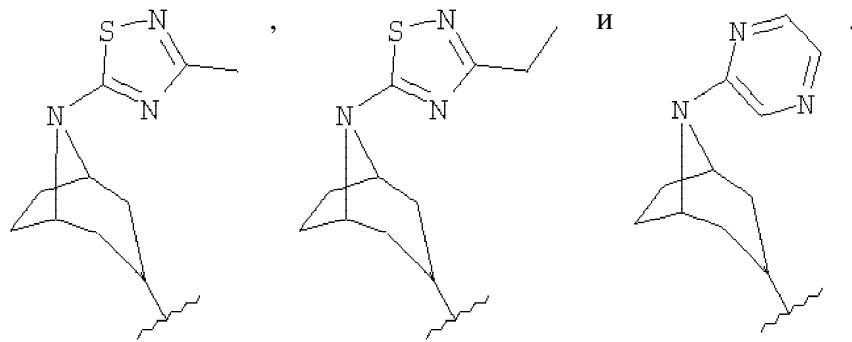
R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A

R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A





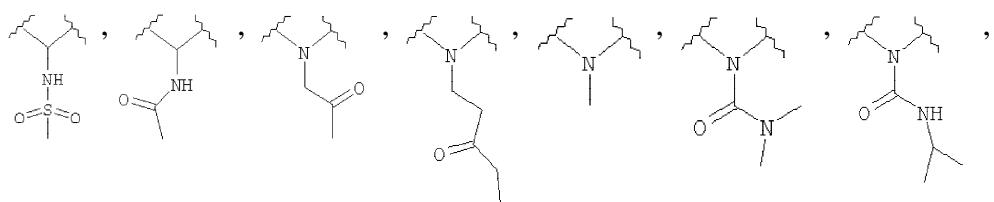
12. Способ по п.1, где G выбирают из



13. Способ по п.1, где Z_1 означает $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Q}_1)-$, $-\text{CH}(\text{Q}_5)-$, $-\text{C}(\text{Q}_1)_2-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{N}(\text{Q}_1)-$.

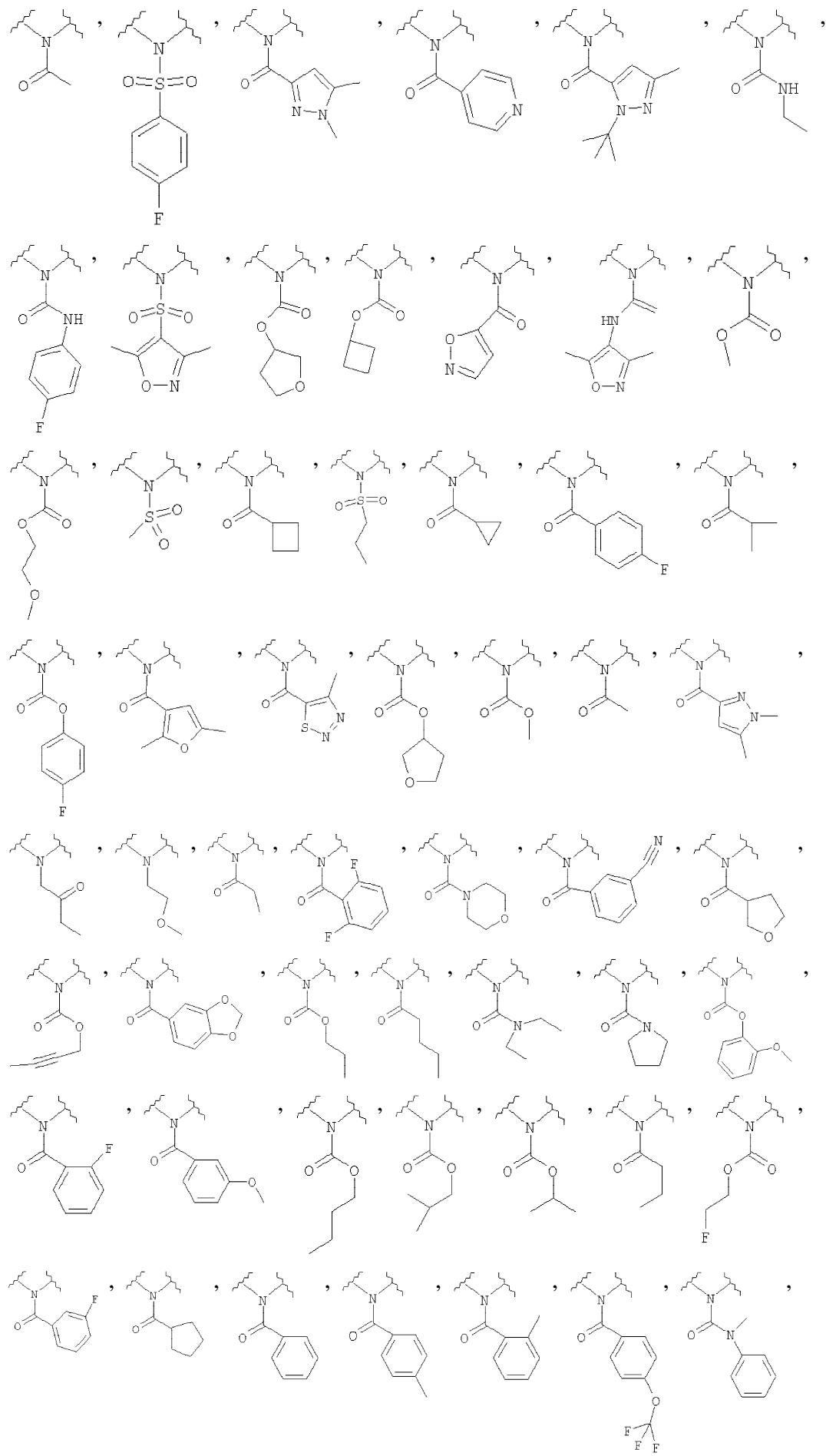
14. Способ по п.13, где Z_1 означает $-\text{CH}(\text{Q}_1)-$ или $-\text{N}(\text{Q}_1)-$, и Q_1 означает алкилкарбониламино, алкилсульфониламино, алкоксикарбониламино, аминокарбонил, алкилкарбонилалкил, алкоксиалкоксикарбонил, алкоксиалкил, алкиламинокарбонил, алкоксикарбонил, галогенариликарбонил, галогенарильсульфонил, алкилгетероарилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, галогенариламиноокарбонил, алкилгетероарилсульфонил, цианоалкиларилкарбонил, гетероциклоалкоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкоксикарбонил, гетеробициклоарилкарбонил, алкилгетероариламиноокарбонил, алкилсульфонил, алкоксиарилкарбонил, галогеналкоксиарилкарбонил, алкилкарбонил или ариламинокарбонил.

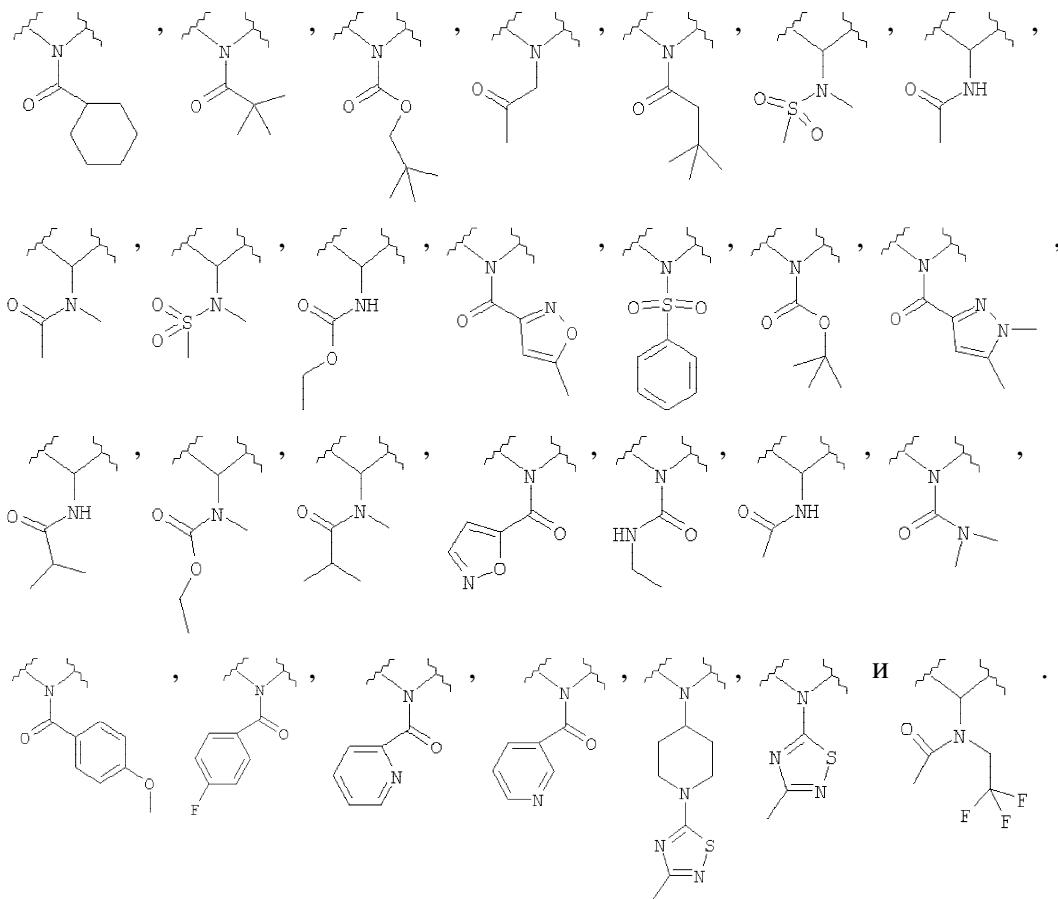
15. Способ по п.13, где Z_1 является группой, выбранной из $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$,



R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A

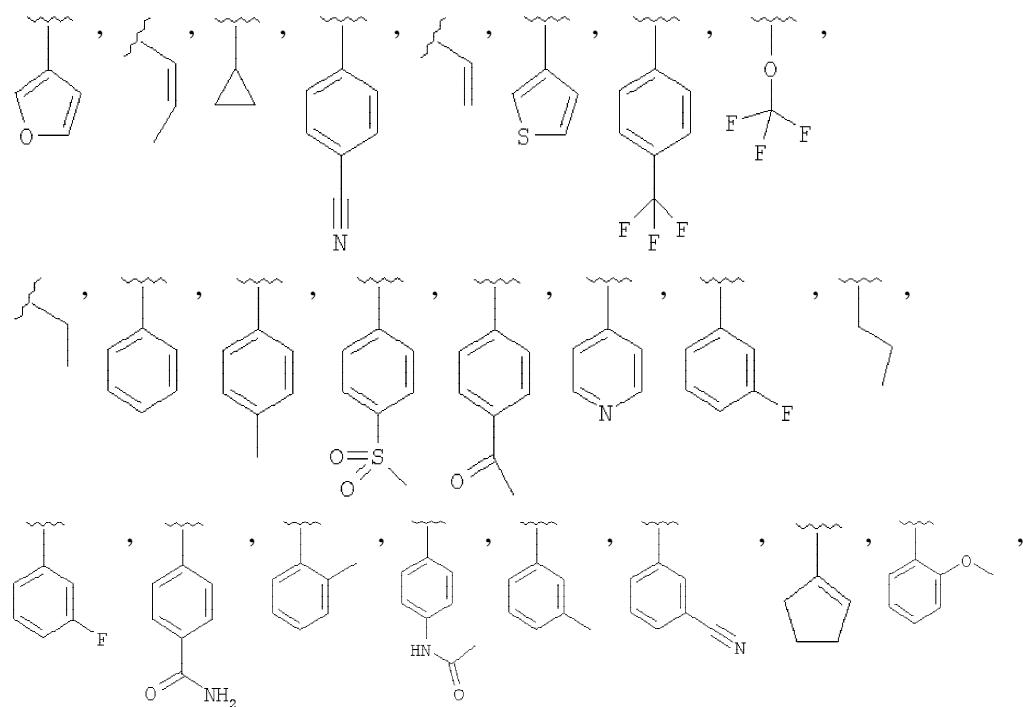
R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A

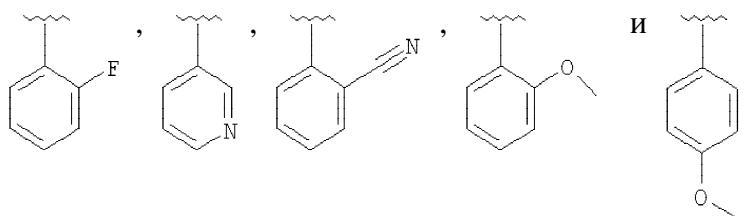




16. Способ по п.1, где R_1 выбирают из водорода, галогена или необязательно замещенного алкила, гетероарила, алкокси, алкенила, циклоалкила, цианоалкиларила, алкиларила, алкилсульфониларила, алкилкарбониларила, арила, аминокарбониларила, алкилкарбониламиноарила, циклоалкенила и алкоксиарила.

17. Способ по п.16, где R_1 выбирают из водорода, галогена, метила, $-\text{OCH}_3$





18. Способ по п.1, где R_2 и R_3 независимо означают водород, алкил, или R_2 и R_3 вместе образуют оксо.

19. Способ по п.18, где R_2 и R_3 , оба, означают водород.

20. Способ по п.1, где p равно 0.

21. Способ по п.1, где p равно 1.

22. Способ по п.1, где m и n , оба, равны 2.

23. Способ по п.1, где L является связью или алифатической группой, возможно замещенной 1-3 оксо, Q_1 или Q_2 .

24. Способ по п.22, где L является связью.

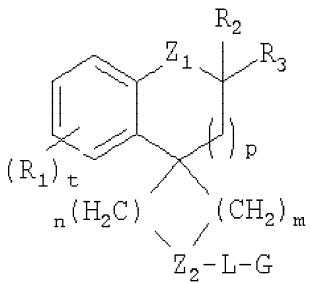
25. Способ по п.22, где L означает алифатическую группу, возможно замещенную 1-3 оксо, Q_1 или Q_2 .

26. Способ по п.1, где соединение избирательно модулирует мускариновый receptor M_1 или M_4 .

27. Способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, опосредованного мускариновыми receptorами, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему соединения по п.1.

28. Способ лечения или уменьшения тяжести заболевания у больного, где указанное заболевание выбирают из таких заболеваний, как патологии ЦНС, включающие расстройства познавательной способности, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ, ADЧД), ожирение, болезнь Альцгеймера, различные деменции, такие как сосудистая деменция, психоз, включающий шизофрению, манию, биполярные расстройства, состояния боли, включая острый и хронический синдромы, хорею Гентингтона, атаксию Фридрайха, синдром Жилье де ла Туретта, синдром Дауна, болезнь Пика, клиническая депрессия, болезнь Паркинсона, периферические расстройства, такие как снижение внутриглазного давления при глаукоме и лечении сухих глаз и сухого рта, включая синдром Шегрена, брадикардия, секреция кислоты желудочного сока, астма, нарушения ЖКТ (GI) и заживление ран, где указанный выше способ включает стадию использования больным соединения по п.1.

29. Соединение формулы (XX)



(XX)

или его фармацевтически приемлемые соли, где каждая группа из R_1 , R_2 , R_3 независимо означает Q_1 или Q_2 , или R_2 и R_3 вместе образуют оксо;

Z_1 является $-C(Q_1)_2-$, $-C(H)(Q_1)-$, $-C(H)(Q_5)-$, $-C(O)-$, $-CH_2-$,

RU 2008130094 A

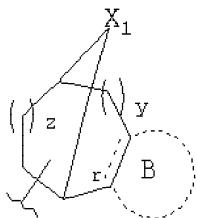
RU 2008130094 A

-N(Q₁)-, -N(Q₂)- или O;

Z₂ является N;

L означает связь, алифатическую группу, C₃₋₆ циклоалифатическую группу, -O-, -S(O)_Z-, -S(O)_Z(C₁-C₄)алкил-, -C(O)N(Q₂)- или -S(O)_ZN(Q₂)-, где алифатическая группа необязательно замещена 1-3 заместителями оксо, Q₁ или Q₂;

G означает моноциклоалифатическую группу, моногетероциклоалифатическую группу, адамантил, или бициклическую или трициклическую группу формулы (III)



(XXIII)

в которой моноциклоалифатическая группа, моногетероциклоалифатическая группа, адамантил, и бициклическая или трициклическая группа соединены с L посредством кольцевого атома, включая атомы в X₁ и кольце B, и моноциклоалифатическая, моногетероциклоалифатическая, бициклическая и трициклическая группы необязательно замещены арилом или гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из Q₂ и Q₃;

связь g является простой или двойной связью, и когда кольцо B присутствует, связь g конденсирована с B;

кольцо B, когда присутствует, является 5-6-членным циклоалифатическим или гетероциклическим кольцом, и необязательно замещено 1-3 заместителями оксо, Q₁ или Q₂;

X₁ является -(CH₂)_i-, -O- или -S-, или X₁ является -N-, и атом азота связан с арилом или гетероарилом, замещенным на G;

каждая группа Q₁ независимо означает галоген, -CN, -NO₂, -OQ₂, -S(O)_ZQ₂, -S(O)_ZN(Q₂)₂, -N(Q₂)₂, -C(O)OQ₂, -C(O)-Q₂, -C(O)N(Q₂)₂, -C(O)N(Q₂)(OQ₂), -N(Q₂)C(O)-Q₂, -N(Q₂)C(O)N(Q₂)₂, -N(Q₂)C(O)O-Q₂, -N(Q₂)S(O)_Z-Q₂ или алифатическую группу, необязательно включающую 1-3 заместителя, независимо выбранные из Q₂ или Q₃;

каждая группа Q₂ независимо означает H, алифатическую группу, циклоалифатическую группу, арил, арилалкил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждая группа необязательно включающая 1-3 заместителя, независимо выбранные из Q₃;

каждая группа Q₃ означает галоген, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -S(O)_ZQ₄, -N(Q₄)₂, -COOQ₄, -C(O)Q₄, -OQ₄ или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -S(O)_ZH, -NH₂ или -COOH;

каждая группа Q₄ означает алифатическую группу, циклоалифатическую группу, арил, арилалкил, гетероциклоалифатическую группу, гетероаралкил или гетероарил, каждая группа необязательно включающая 1-3 заместителя, выбранные из галогена, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -S(O)_ZH, -NH₂ или -COOH;

каждая группа Q₅ означает гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-

3 заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃,

-OCF₃, -OH, -SH, -S(O)₂H, -NH₂, -COOH;

каждое число i независимо равно 1, 2 или 3;

каждое число m и n независимо равно 1, 2, 3 или 4, при условии, что m+n равно, по меньшей мере, 4;

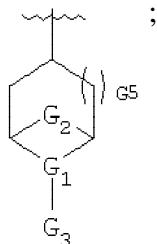
каждое число p равно 0 или 1;

каждое число u независимо равно 0 или 1;

каждое число t равно от 1 до 4; и

каждое число z независимо равно 0, 1 или 2.

30. Соединение по п.29, где G означает



G_1 является -N- или -C(H)-;

G_2 отсутствует или означает C_{1-3} алкил;

G_3 означает арил или гетероарил, каждый независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из Q_2 и Q_3 ; и

G_5 равно 0 или 1, когда G_2 отсутствует, или 0, когда G_2 означает C_{1-3} алкил.

31. Соединение по п.30, где G_2 отсутствует.

32. Соединение по п.31, где G_1 означает N.

33. Соединение по п.32, где G_3 означает арил, необязательно замещенный 1-3 заместителями: галогеном, циано, C_{1-4} алcoxси, C_{1-4} алкилом, циклопропилом или фенилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями: галогеном, циано, гидрокси, C_{1-4} алcoxси или C_{1-4} алкилом.

34. Соединение по п.32, где G_3 означает гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями: галогеном, циано, C_{1-4} алcoxси, C_{1-4} алкилом, циклопропилом или фенилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями: галогеном, циано, гидрокси, C_{1-4} алcoxси или C_{1-4} алкилом.

35. Соединение по п.32, где G_5 равно 0.

36. Соединение по п.32, где G_5 равно 1.

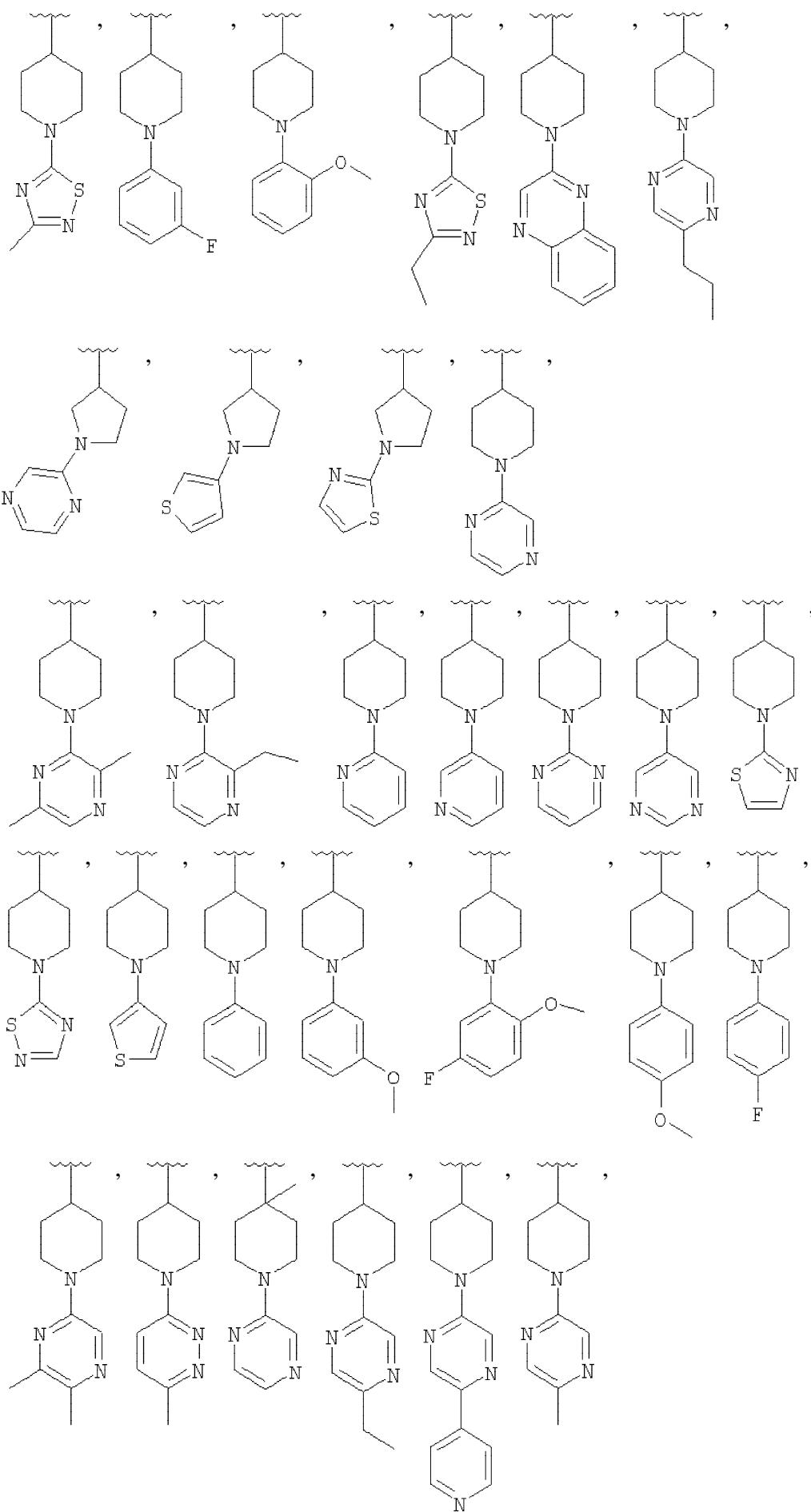
37. Соединение по п.29, где G_2 является $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)-(CH_2)-$.

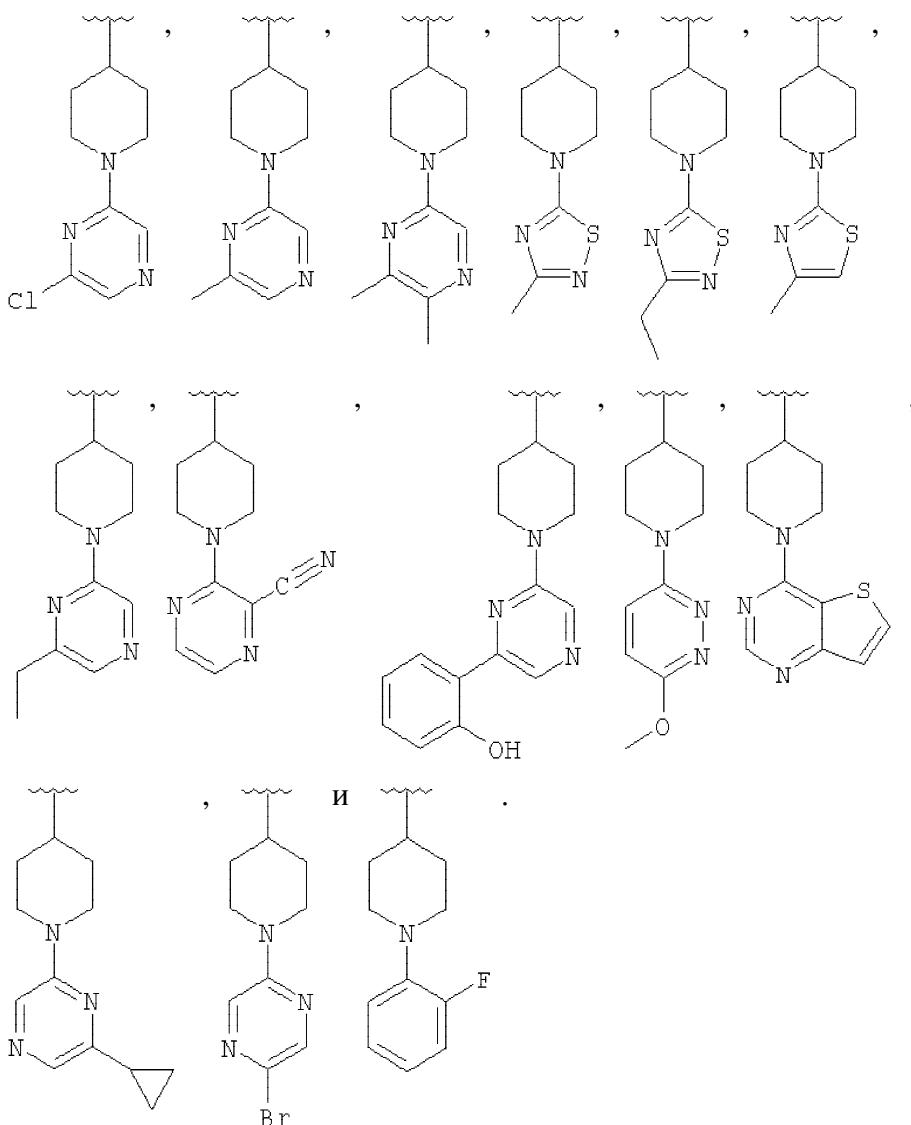
38. Соединение по п.37, где G_1 означает N.

39. Соединение по п.29, где G является группой, выбранной из

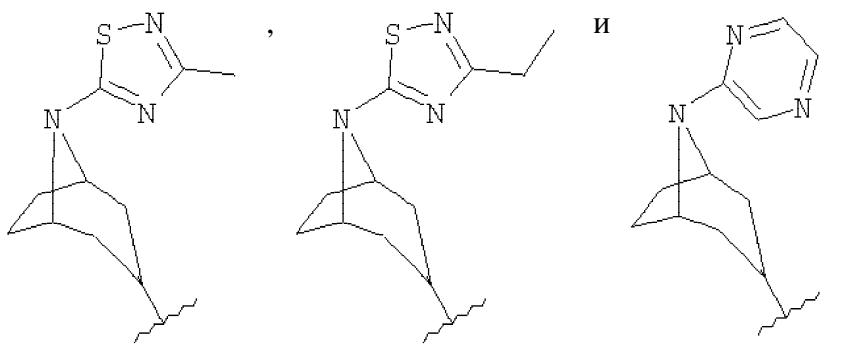
R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A

R U 2 0 0 8 1 3 0 0 9 4 A





40. Соединение по п.29, где G выбирают из

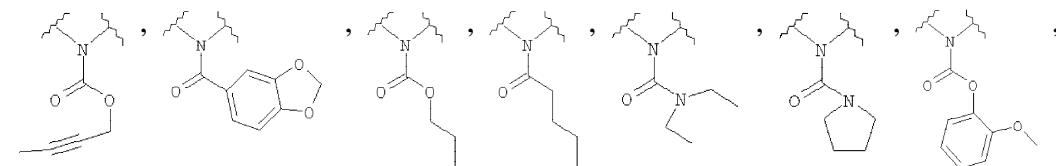
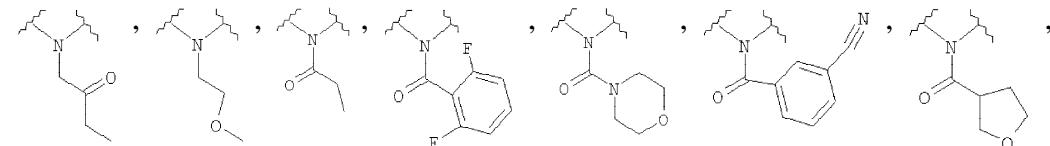
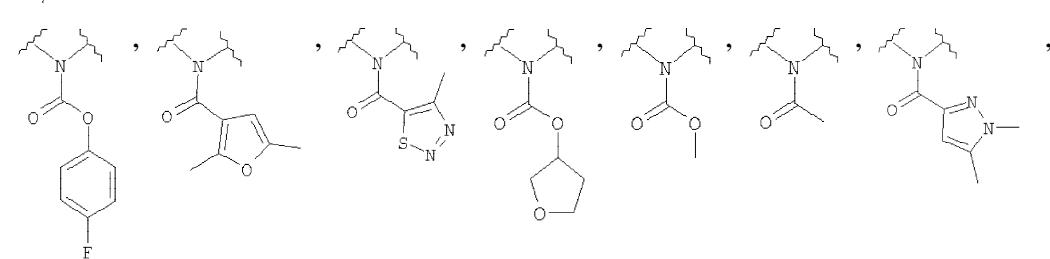
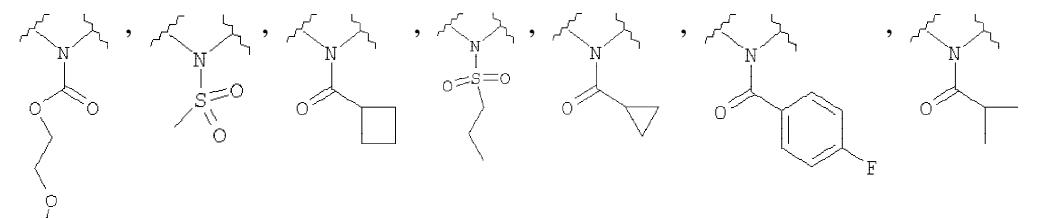
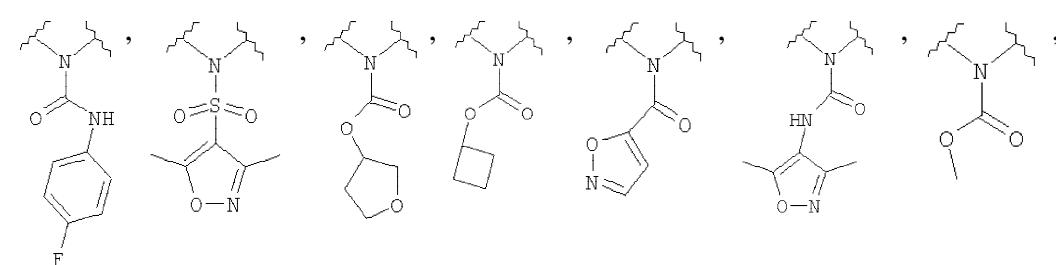
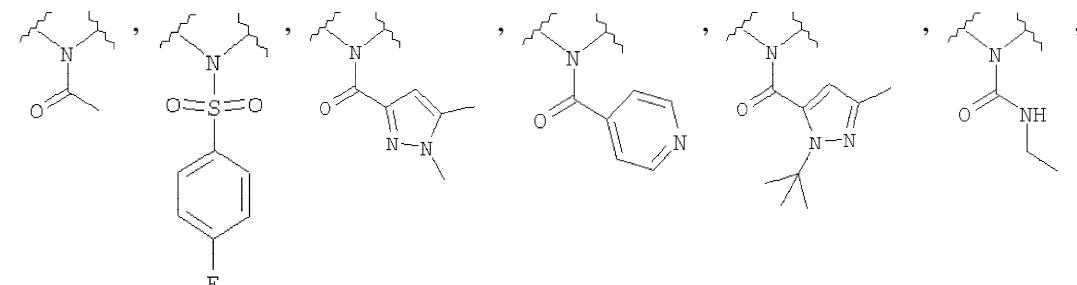
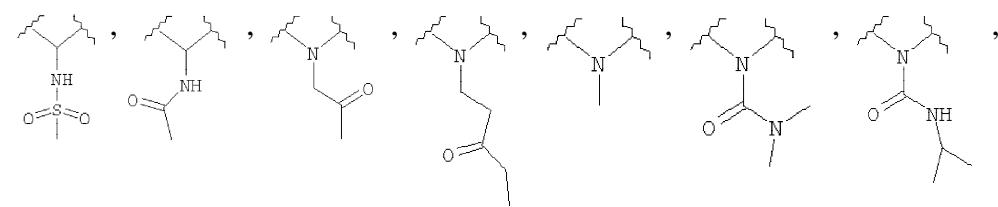


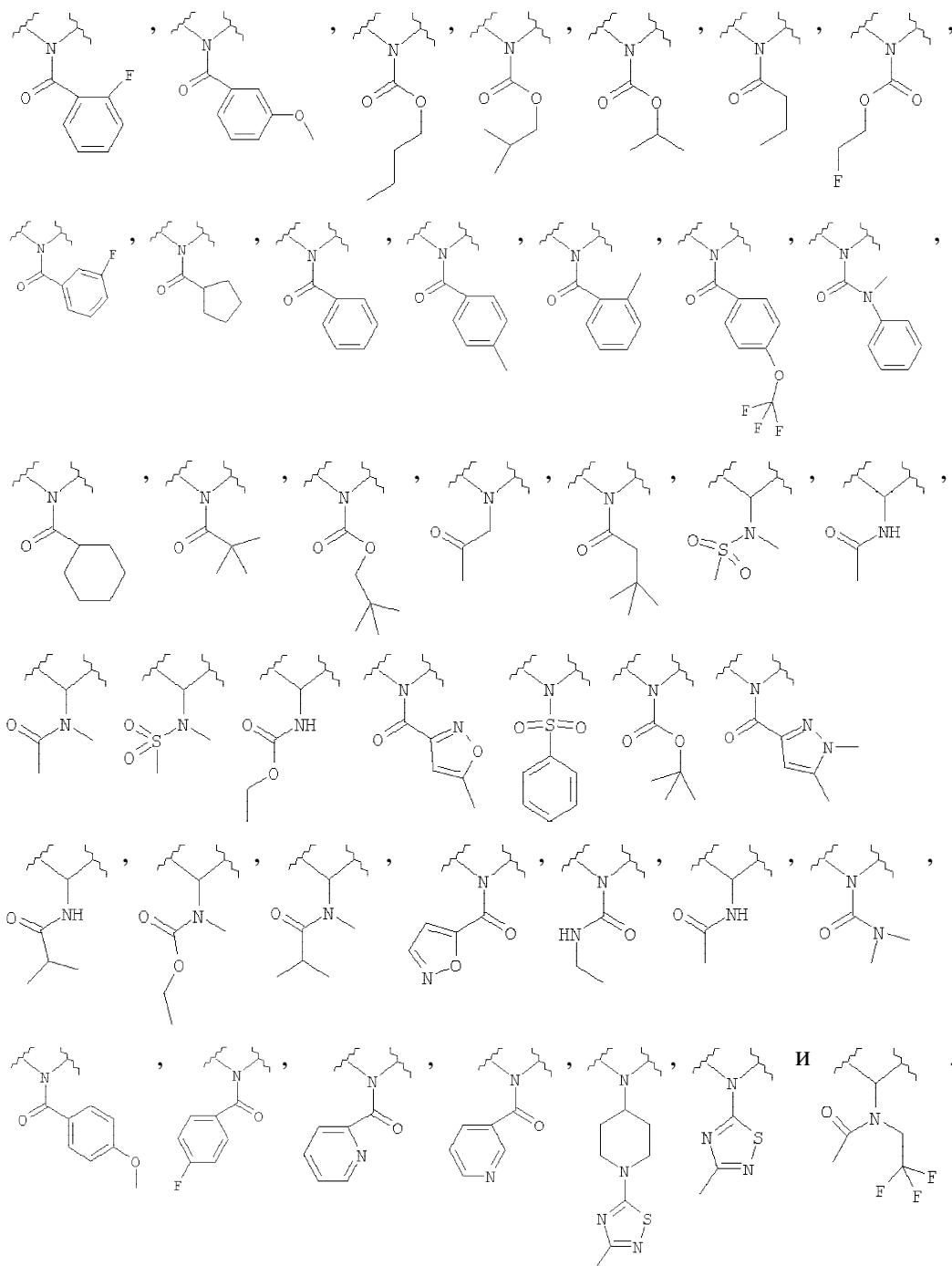
41. Соединение по п.29, где Z_1 означает $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Q}_1)-$, $-\text{CH}(\text{Q}_5)-$, $-\text{C}(\text{Q}_1)_2-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{N}(\text{Q}_1)-$.

42. Соединение по п.41, где Z_1 означает $-\text{CH}(\text{Q}_1)-$ или $-\text{N}(\text{Q}_1)-$, и Q_1 означает алкилкарбониламино, алкилсульфониламино, алкооксикарбониламино, аминокарбонил, алкилкарбонилалкил, алкооксиалкооксикарбонил, алкооксиалкил, алкиламинокарбонил, алкооксикарбонил, галогенарилкарбонил, галогенарилсульфонил, алкилгетероарилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероциклоалкилкарбонил, галогенариламинокарбонил, алкилгетероарилсульфонил, цианоалкиларилкарбонил, гетероциклоалкооксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкооксикарбонил, гетеробициклоарилкарбонил, алкилгетероариламиноарилкарбонил, алкилсульфонилкарбонил, алкооксиарилкарбонил,

галогеналкоксикарбонил, алкиларилкарбонил, галогеналкоксиарилкарбонил, алкилкарбонил или ариламинокарбонил.

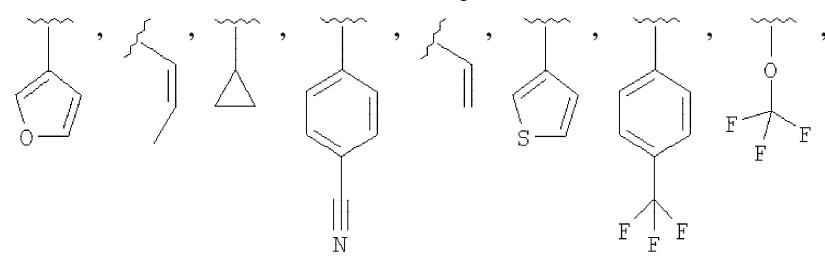
43. Соединение по п.42, где Z_1 является группой, выбранной из $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$,

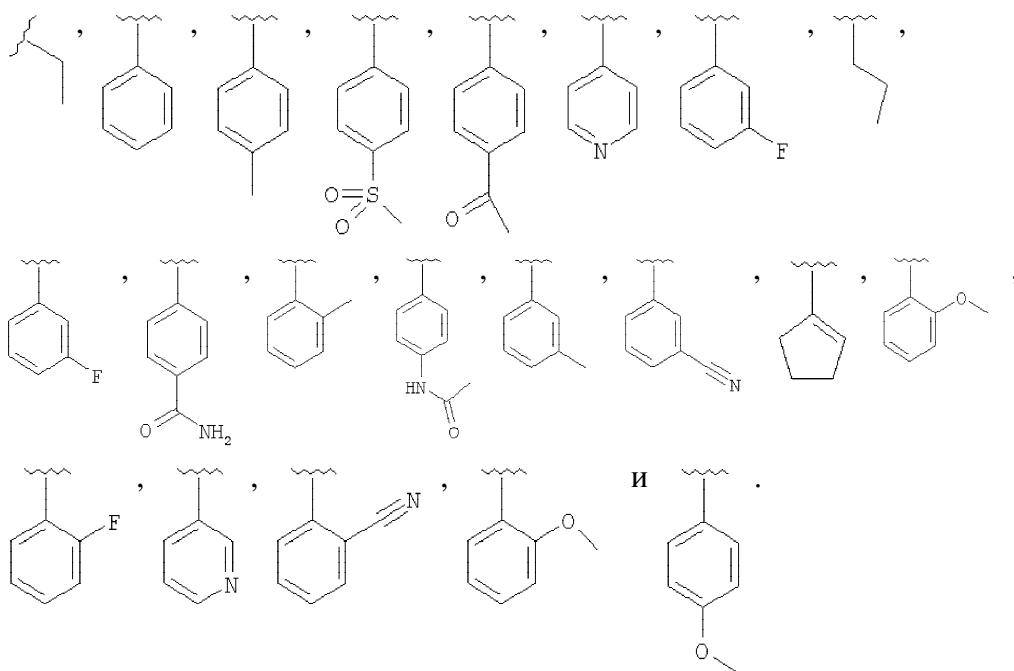




44. Соединение по п.29, где R_1 выбирают из водорода, галогена или необязательно замещенного алкила, гетероарила, алкокси, алкенила, циклоалкила, цианоалкиларила, алкиларила, алкилсульфониларила, алкилкарбониларила, арила, аминокарбониларила, алкилкарбониламиноарила, циклоалкенила и алкоксиарила.

45. Соединение по п.44, где R₁ выбирают из водорода, галогена, метила, -OCH₃





46. Соединение по п.29, где R_2 и R_3 независимо означают водород, алкил, или R_2 и R_3 вместе образуют оксо.

47. Соединение по п.46, где R_2 и R_3 , оба, означают водород.

48. Соединение по п.29, где p равно 0.

49. Соединение по п.29, где m и n , оба, равны 2.

50. Соединение по п.29, где L является связью или алифатической группой, необязательно замещенной 1-3 оксо, Q_1 или Q_2 .

51. Соединение по п.50, где L является связью.

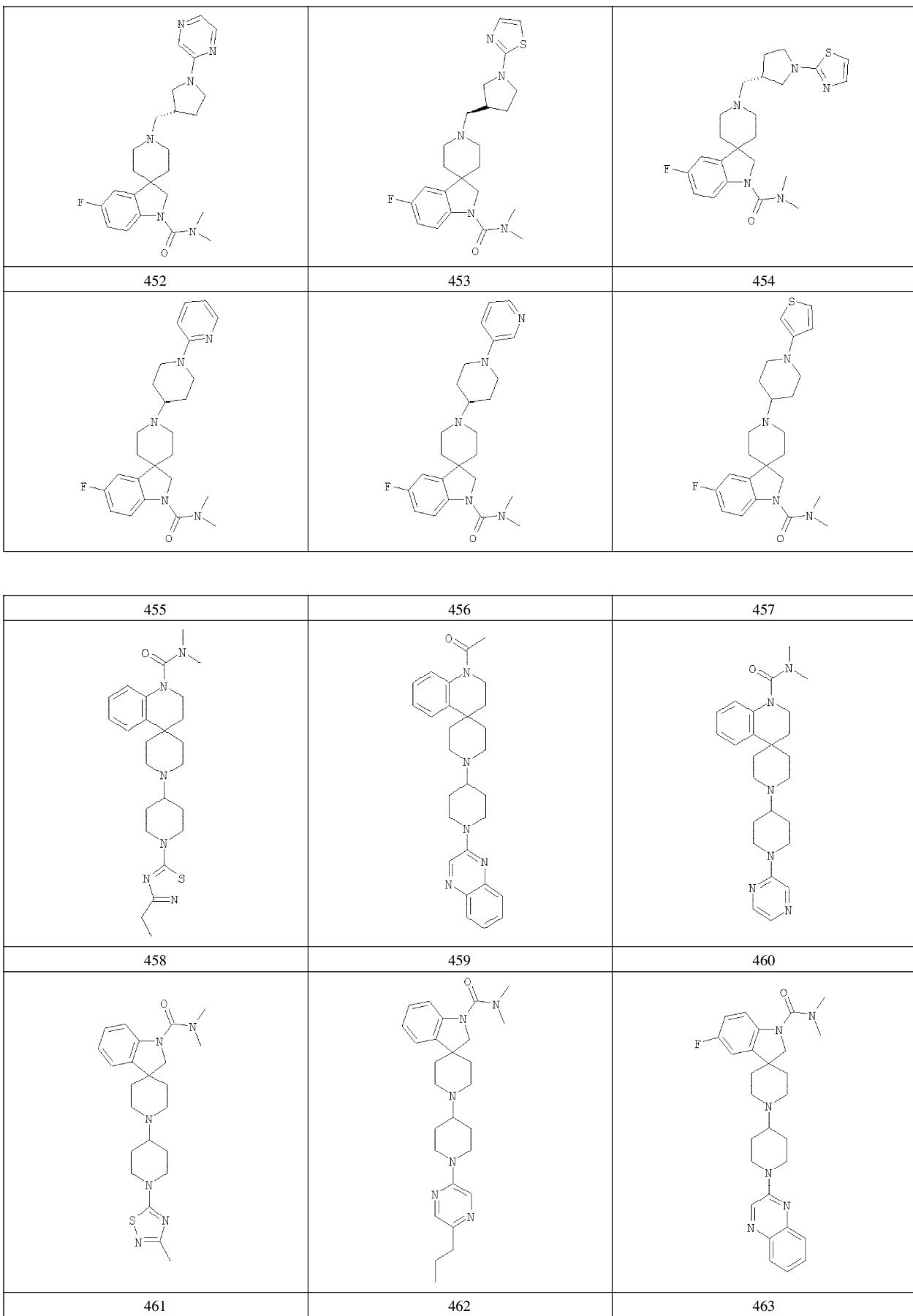
52. Соединение по п.50, где L является алифатической группой, необязательно замещенной 1-3 оксо, Q_1 или Q_2 .

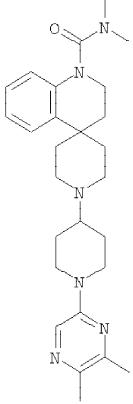
53. Соединение по п.29, где соединение выбирают из

RU 2008130094 A

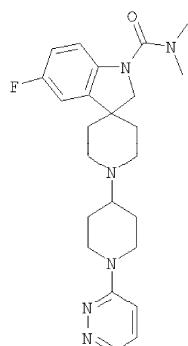
431	432	433
434	435	436

437	438	439
440	441	442
443	444	445
446	447	448
449	450	451

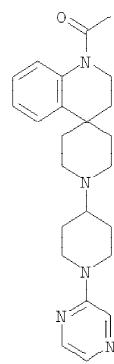




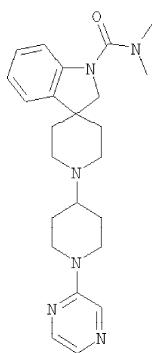
464



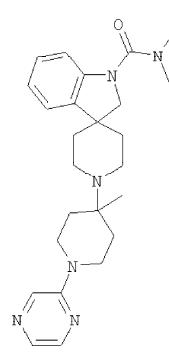
465



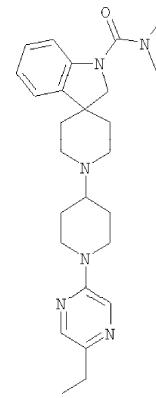
466



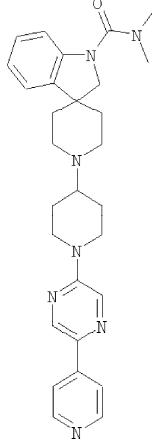
467



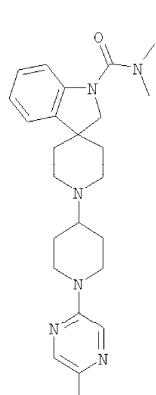
468



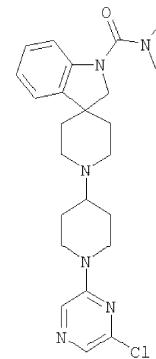
469



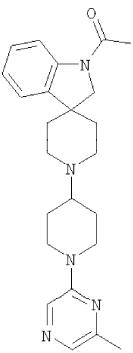
470



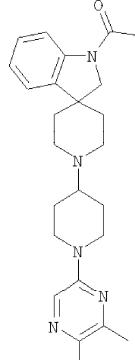
471



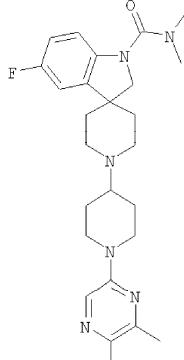
472



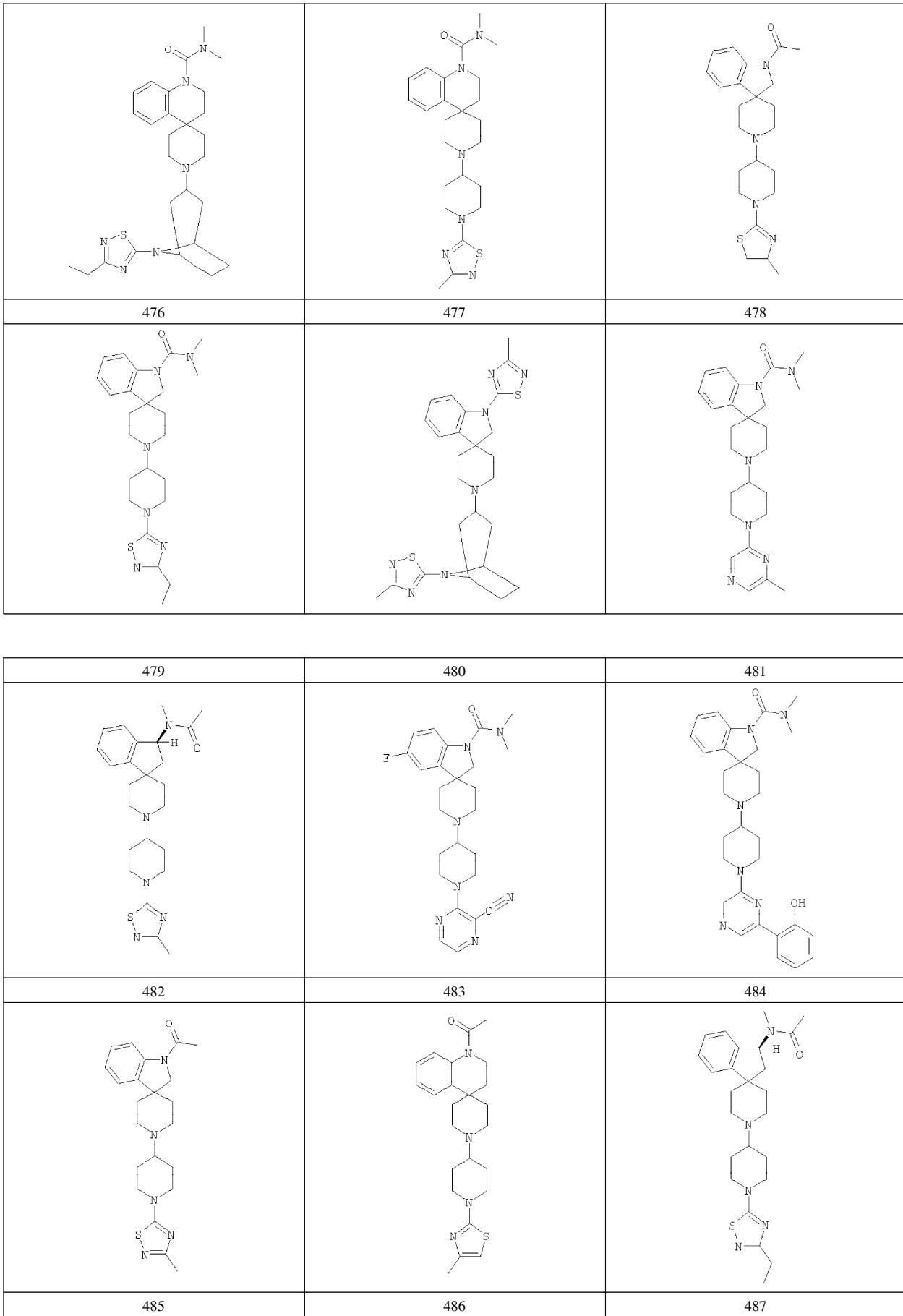
473

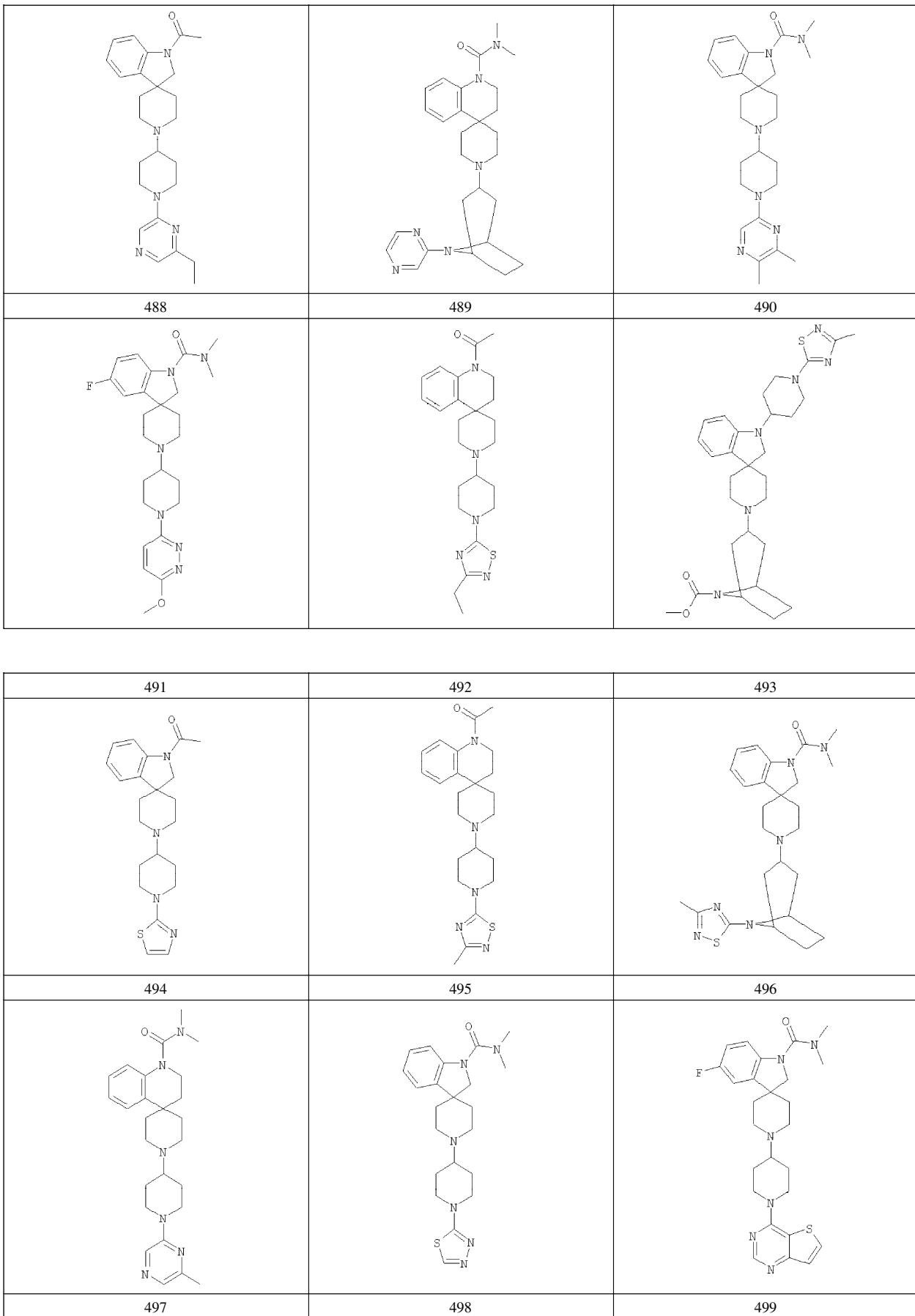


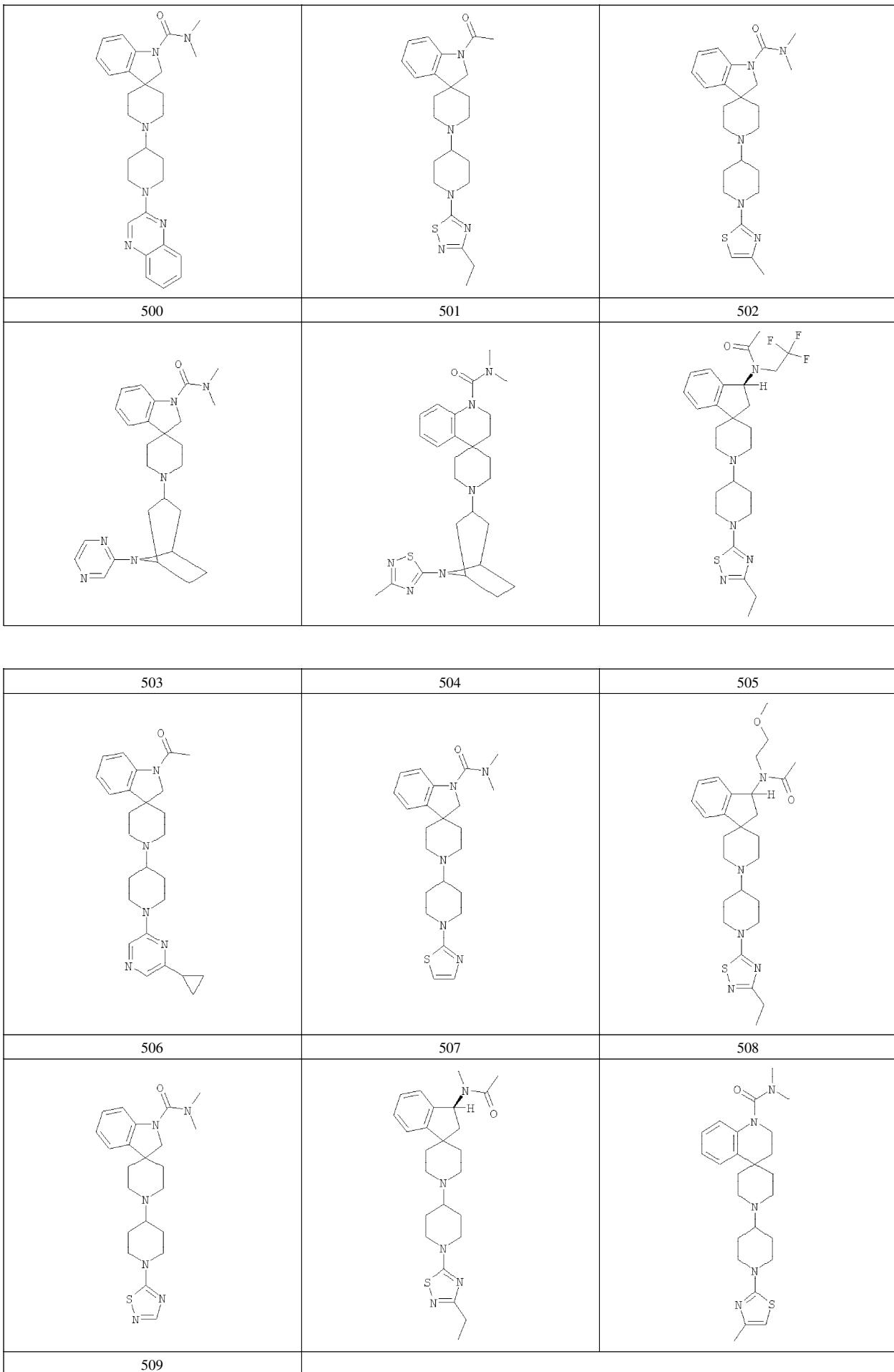
474



475









54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.29 и фармацевтический носитель.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.53 и фармацевтический носитель.