РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2008 110 082** (13) **A**

(51) МПК
C07D 285/14 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2008110082/04, 27.09.2006**

(30) Конвенционный приоритет:
29.09.2005 US 60/721,693

(43) Дата публикации заявки: **10.11.2009** Бюл. № **31**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **29.04.2008**

(86) Заявка PCT:
US 2006/037962 (27.09.2006)

(87) Публикация PCT:
WO 2007/041258 (12.04.2007)

Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51, офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов. М.И.Ниловой

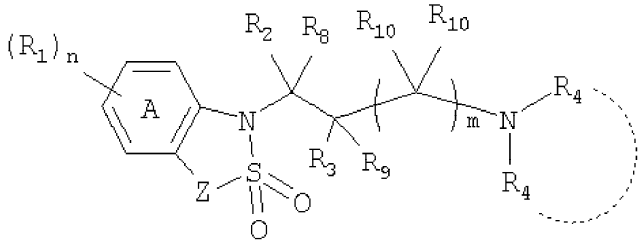
(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
МАККОМАС Кейси Камерон (US),
ЖАНГ Павен (US),
ТРИБАЛЬСКИ Юджин Джон (US),
ТЕРЕФЕНКО Юджин Энтони (US),
ВУ Эн Тьен (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАДИАЗОЛИФЕНИЛАЛКИЛАМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, ОБЛЕГЧАЕМЫХ ОБРАТНЫМ ЗАХВАТОМ МОНОАМИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,
где Z представляет собой CR_5R_6 или NR_7;

R_1 представляет собой, независимо в каждом случае, алкил, алкокси, галоген, CF_3, OCF_3, арилалкокси, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, арилокси, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, арил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, гетероарил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, гидрокси, алканоилокси, нитро, циано, алкенил, алкинил, алкилсульфоксид, арилсульфоксид, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, алкилсульфон,

RU 2008110082 A
RU 2008110082 A

арилсульфон, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, алкилсульфонамид, арилсульфонамид, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, гетероарилокси, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, гетероарилметокси, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}, алкиламидо или ариламидо, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_{11}; либо два соседних R_1 образуют метилендиокси;

R_2 представляет собой арил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1 или гетероарил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1,

R_3 представляет собой H, F, C_1-C_4 алкил, либо OR_{12};

R_{12} представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

R_4 представляет собой, независимо в каждом случае, H, C_1-C_4 алкил, арилалкил, гетероарилметил, циклогептилметил, циклогексилметил, циклопентилметил или циклобутилметил, либо

обе R_4 группы совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, состоящее из от 4 до 6 атомов, в котором один атом углерода может быть дополнительно заменен N, O, S или SO_2, и в котором любой атом углерода кольца или добавочный N атом может содержать замещение C_1-C_4 алкилом, F или CF_3;

R_5 и R_6 представляют собой, независимо в каждом случае, H, C_1-C_4 алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, который может иметьот 0 до 3 заместителей R_1, гетероарил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1 или циано; либо

R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклическое кольцо, состоящее из от 3 до 7 атомов углерода, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть дополнительно заменены N, O, S или SO_2, и в котором любой атом углерода кольца или добавочный атом N могут содержать замещение C_1-C_4 алкилом, F или CF_3;

R_7 представляет собой, H, C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, арил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1 или гетероарил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1;

R_8 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

R_9 представляет собой H, F или C_1-C_4 алкил;

R_{10} представляет собой, независимо в каждом случае, H или C_1-C_4 алкил; либо R_{10} и R_4 совместно с азотом, к которому присоединен R_4, образуют азотсодержащее кольцо, которое содержит от 3 до 6 атомов углерода;

n представляет собой целое число от 0 до 4;

m представляет собой целое число от 1 до 2;

R_{11} представляет собой алкил, алкокси, галоген, CF_3, OCF_3, гидрокси, алканоилокси, нитро, циано, алкенил, алкинил, алкилсульфоксид, алкилсульфон, алкилсульфонамид, или алкиламидо, либо два соседних R_{11} образуют метилендиокси;

причем от 1 до 3 атомов углерода в кольце A могут быть заменены атомами N; а пунктирная линия между двумя группами R_4 обозначает возможное гетероциклическое кольцо, содержащее от 4 до 6 атомов, которое может быть образовано между двумя группами R_4 совместно с атомом азота, к оторому они присоединены.

2. Соединение по п.1, где Z представляет собой NR_7.

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A

3. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой H, F, C_1 C_4 алкил.

4. Соединение по п.1, где Z представляет собой CR_5R_6.

5. Соединение по п.1, где R_1 представляет собой, независимо в каждом случае, R_1 представляет собой алкил, алкокси, галоген, CF_3, OCF_3, арил, гетероарил, гидрокси, алканоилокси, нитро или циано.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R_2 представляет собой арил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где R_2 представляет собой фенил, нафтил, хлор-замещенный фенил, фтор-замещенный фенил или хлор-фтор-замещенный фенил.

8. Соединение по любому из пп.1-5, где R_2 представляет собой гетероарил, который может иметь от 0 до 3 заместителей R_1.

9. Соединение по любому из пп.1 и 2, 4 или 5, где R_3 представляет собой OR_{12}.

10. Соединение по пп.1-5, где R_4 представляет собой, независимо в каждом случае, H, C_1-C_4 алкил, арилалкил, гетероарилметил, циклогептилметил, циклогексилметил, циклопентилметил или циклобутилметил.

11. Соединение по любому из пп.1-5, где R_4 представляет собой, независимо в каждом случае, H или C_1-C_4 алкил.

12. Соединение по любому из пп.1-5, где R_5 и R_6 представляют собой, независимо в каждом случае, H, C_1-C_4 алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил или циано.

13. Соединение по любому из пп.1-5, где R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, арил, который содержит замещение группой R_1, или гетероарил, который содержит замещение группой R_1.

14. Соединение по любому из пп.1-5, где R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, либо замещенный фенил.

15. Соединение по любому из пп.1-5, где R_8 представляет собой H, метил или этил.

16. Соединение по любому из пп.1-5, где R_9 представляет собой H, метил или этил.

17. Соединение по любому из пп.1-5, где R_{10} представляет собой H, метил или этил.

18. Соединение по любому из пп.1-5, где n представляет собой целое число от 0 до 2.

19. Соединение по любому из пп.1-5, где n представляет собой целое число от 0 до 1.

20. Соединение по любому из пп.1-5, где n представляет собой 0.

21. Соединение по любому из пп.1-5, где m представляет собой 1.

22. Соединение по любому из пп.1-5, где R_{10} представляет собой алкил, алкокси, галоген, CF_3, OCF_3, гидрокси, алканоилокси, нитро или циано.

23. Соединение по п.1, где

Z представляет собой CR_5R_6;

R_5 и R_6 представляют собой, независимо в каждом случае, C_1-C_4 алкил, либо

R_5 и R_6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют корбоциклическое кольцо, которое содержит от 3 до 7 атомов углерода, в котором любой атом углерода кольца может содержать замещение F или CF_3;

R_1 представляет собой, независимо в каждом случае, метил, метокси, гидрокси галоген, CN, CF_3 или OCF_3;

R_2 представляет собой арил, который может иметь от 0 до 2 заместителей R_1 или гетероарил, который может иметь от 0 до 2 заместителей R_1;

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A

R_3 представляет собой H или OH;

один из R_4 представляет собой метил или другой R_4 представляет собой H;

R_8 представляет собой H;

R_9 представляет собой H;

R_{10} представляет собой H;

m представляет собой 1,

n представляет собой число от 0 до 2; и

ни один из атомов углерода в кольце A не заменен на N.

24. Соединение по п.1, где

Z представляет собой NR_7;

R_7 представляет собой C_1-C_4 алкил, либо арил, который может иметь от 0 до 2 заместителей R_1;

R_1 представляет собой, независимо в каждом случае, метил, метокси, гидрокси галоген, CN, CF_3 или OCF_3,

R_2 представляет собой арил, который может иметь от 0 до 2 заместителей R_1 или гетероарил, который может иметь от 0 до 2 заместителей R_1,

R_3 представляет собой H или OH;

один из R_4 представляет собой метил или другой R_4 представляет собой H;

R_8 представляет собой H;

R_9 представляет собой H;

R_{10} представляет собой H;

m представляет собой 1,

n представляет собой число от 0 до 2; и

ни один из атомов углерода в кольце A не заменен на N.

25. Соединение по п.1, которое представляет собой:

3-[3-(4-хлорфенил)-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил]-N-метил-3-фенилпропан-1-амин;

3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метилпропан-1-амин;

3-(3-хлор-5-фторфенил)-N-метил-3-(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-пропан-1-амин;

N-метил-3-(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-3-фенилпропан-1-амин;

N-метил-3-(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-3-фенилпропан-1-амин;

3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метил-3-фенилпропан-1-амин;

3-(3-фторфенил)-3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метилпропан-1-амин; или

их фармацевтически приемлемые соли.

26. Соединение по п.1, которое представляет собой:

(3R)-3-[3-(4-хлорфенил)-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил]-N-метил-3-фенилпропан-1-амин;

(3R)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метилпропан-1-амин гидрохлорид;

(3R)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-N-метил-3-

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A

(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-пропан-1-амин гидрохлорид;

(3R)-N-метил-3-(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-3-фенилпропан-1-амин гидрохлорид;

(3S)-N-метил-3-(3-метил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-3-фенилпропан-1-амин гидрохлорид;

(3R)-3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метил-3-фенилпропан-1-амин;

(3R)-3-(3-фторфенил)-3-(3-изопропил-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазол-1(3H)-ил)-N-метилпропан-1-амин гидрохлорид; или

их фармацевтически приемлемые соли.

27. Композиция, состоящая из:

a. по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-26, и

b. по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя.

28. Способ лечения или предотвращения состояния, облегчению которого способствует обратный захват моноамина, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное состояние, облегчению которого способствует обратный захват моноамина, выбрано из группы, состоящей из вазомоторных симптомов, половой дисфункции, желудочно-кишечных и мочеполовых расстройств, синдрома хронической усталости, синдрома фибромиалгии, расстройств нервной системы, а также их комбинаций.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанное состояние, облегчению которого способствует обратный захват моноамина, выбрано из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, вазомоторных симптомов, стрессового и неотложного недержания мочи, фибромиалгии, боли, диабетической нейропатии, а также их комбинаций.

31. Способ лечения или предотвращения по меньшей мере одного вазомоторного симптома у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанный вазомоторный симптом представляет собой приливы.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой женщину.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что указанная женщина находится в состоянии пре-менопаузы.

35. Спосб по п.33, отличающийся тем, что указанная женщина находится в состоянии пери-менопаузы.

36. Способ по п.33, отличающийся тем, что указанная женщина находится в состоянии пост-менопаузы.

37. Способ по п.32, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой мужчину.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанный мужчина находится в состоянии андропаузы, либо естественной, либо вызванной химическим вмешательством, либо вызванной хирургическим вмешательством.

39. Способ лечения или предотвращения по меньшей мере одного депрессивного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанное депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство, состояние тревоги, нарушение сна или социальную фобию.

41. Способ лечения или предотвращения по меньшей мере одной половой дисфункции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанная половая дисфункция связана с половым желанием или половым возбуждением.

43. Способ лечения или предотвращения боли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная боль представляет собой острую центральную боль, острую периферическую боль или их комбинации.

45. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная боль представляет собой хроническую центральную боль, хроническую периферическую боль или их комбинации.

46. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная боль представляет собой невропатическую боль, висцеральную боль, скелетно-мышечную боль, костную боль, раковую боль, воспалительную боль или их комбинации.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что указанная невропатическая боль связана с диабетом, посттравматической болью после ампутации, болью в нижнем отделе спины, раком, химическим повреждением, токсинами, большой операцией, повреждением периферического нерва из-за травматического сжатия раны, пост-герпесной невралгией, тригеминальной невралгией, поясничной или тазовой радикулопатией, фибромиалгией, глоссофарингеальной невралгией, дистрофией симпатических рефлексов, казуалгией, таламическим синдромом, отрывом нервных корешков, болью от дистрофии симпатических рефлексов или пост-торакотомической болью, дефицитами питания, вирусной инфекцией, бактериальной инфекцией, метастатической инфильтрацией, адипозалгией (болезненным ожирением, adiposis dolorosa), ожогами, состояниями центральной боли, относящимися к таламическим состояниям, или их комбинациями.

48. Способ по п.46, отличающийся тем, что указанная висцеральная боль связана с ульцеративным колитом, синдромом воспаления кишечника, воспалением мочевого пузыря, болезнью Крона, ревматологической (артралгией), опухолями, гастритами, панкреатитами инфекционными заболеваниями органов, расстройствами желчевыводящих путей, а также их комбинациями.

49. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная боль представляет собой специфичную для женщины боль.

50. Способ лечения или предотвращения желудочно-кишечных или мочеполовых расстройств у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанное расстройство представляет собой стрессовое недержание или неотложное недержание мочи.

52. Способ лечения или предотвращения синдрома хронической усталости у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ лечения или предотвращения синдрома фибромиалгии у нуждающегося

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A

в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Применение соединения по любому из пп.1-26 в качестве медикамента.

55. Применение соединения по любому из пп.1-26 для приготовления медикамента для лечения состояния, облегчению которого способствует обратный захват моноамина, у нуждающегося в этом субъекта, или для лечения или предотвращения: по меньшей мере одного вазомоторного симптома у нуждающегося в этом субъекта; по меньшей мере одного депрессивного расстройства у нуждающегося в этом субъекта; боли у нуждающегося в этом субъекта; желудочно-кишечного или мочеполового расстройства у нуждающегося в этом субъекта; синдрома хронической усталости у нуждающегося в этом субъекта; или синдрома фибромиалгии у нуждающегося в этом субъекта.

RU 2008110082 A

RU 2008110082 A