



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005123802/04, 19.02.2004

(30) Приоритет: 21.02.2003 SE 0300480-1

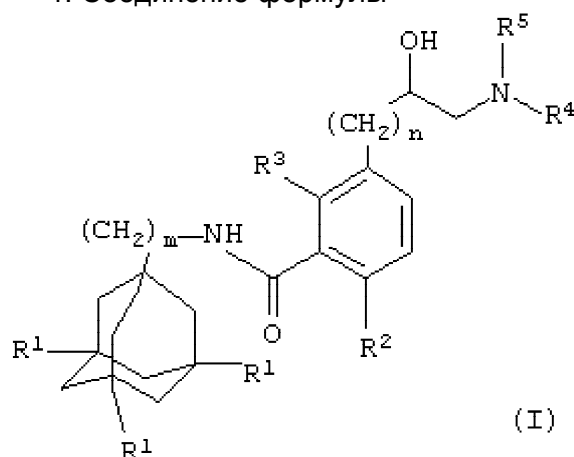
(43) Дата публикации заявки: 27.02.2006 Бюл. № 6

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20050921

(86) Заявка РСТ:
SE 2004/000227 (19.02.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/074224 (02.09.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В. Поликарпову(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)(72) Автор(ы):
КЭФФРЕЙ Мойя (GB),
ФОРД Ронан (GB),
ПИММ Остин (GB)(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы



где m означает 1, 2 или 3;

каждый R¹ независимо представляет собой атом водорода или галогена;

один из R² и R³ представляет собой галоген, нитро, amino, гидроксил или группу, выбранную из (1) C₁-C₆алкила, возможно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, (2) C₃-C₈циклоалкила, (3) C₁-C₆алкокси, возможно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, и (4) C₃-C₈циклоалкилокси, а другой из R² и R³ представляет собой атом водорода или галогена;

n означает 0, 1 или 2; и

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, возможно замещенную по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкокси;

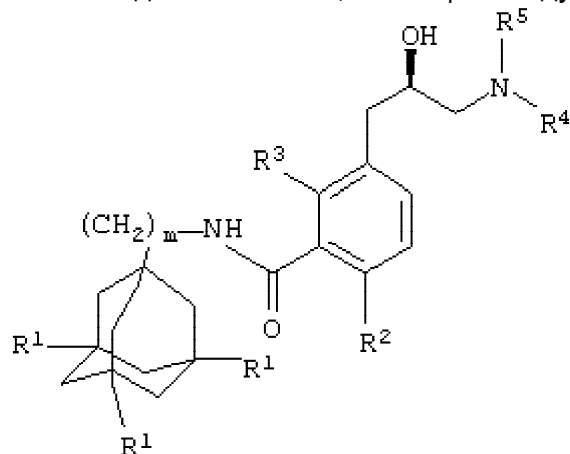
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п.1, где m означает 1.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^3 представляет собой атом водорода.

4. Соединение по п.1, где n означает 1.

5. Соединение по п.4, имеющее следующую стереохимию



6. Соединение по п.1, где каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, возможно замещенную по меньшей мере одной гидроксильной группой.

7. Соединение по п.1,

где m означает 1;

каждый R^1 представляет собой атом водорода;

один из R^2 и R^3 представляет собой атом галогена, а другой из R^2 и R^3 представляет собой атом водорода;

n означает 0, 1 или 2; и

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ и $-(CH_2)_3OH$.

8. Соединение по п.1,

где m означает 1;

каждый R^1 представляет собой атом водорода;

один из R^2 и R^3 представляет собой атом галогена, а другой из R^2 и R^3 представляет собой атом водорода;

n означает 0, 1 или 2; и

один из R^4 и R^5 представляет собой атом водорода или $-CH_3$, а другой из R^4 и R^5 представляет собой группу, выбранную из $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ и $-(CH_2)_3OH$.

9. Соединение, выбранное из

2-хлор-5-[(3S)-3-гидрокси-4-(метиламино)бутил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(3S)-3-гидрокси-4-(этиламино)бутил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(3S)-3-гидрокси-4-(1-метилэтиламино)бутил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илмеил)бензамида,

2-хлор-5-[(3K)-3-гидрокси-4-(метиламино)бутил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2R)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-

илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2R)-3-(диметиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2R)-3-(диметиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(1S)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(1S)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(1R)-2-(этиламино)-1-гидроксиэтил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(1R)-1-гидрокси-2-[(3-гидроксипропил)амино]этил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2S)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

2-хлор-5-[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида гидрохлорида,

2-хлор-5-[(2S)-3-(этиламино)-2-гидроксипропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

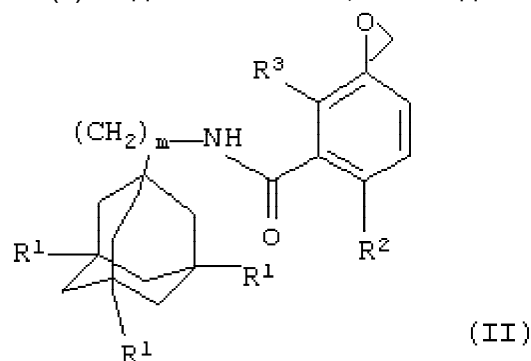
2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида, соли с бензойной кислотой,

2-хлор-5-[(2R)-2-гидрокси-3-(метиламино)пропил]-N-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-илметил)бензамида,

и все его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

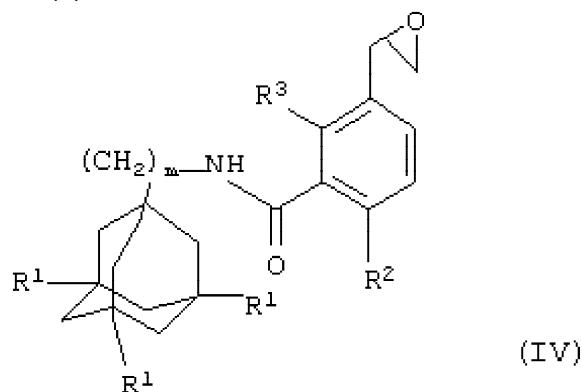
10. Способ получения соединения по п.1, включающий

(1) когда n означает 0, взаимодействие соединения формулы



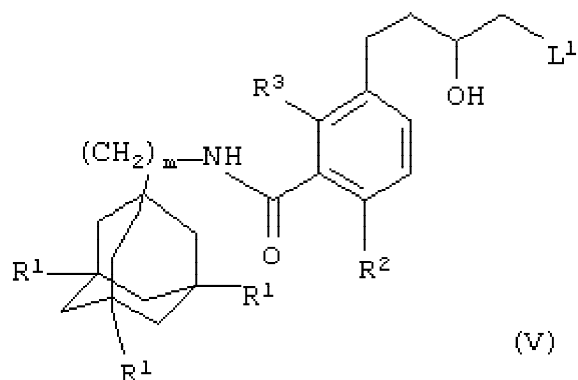
где m, R¹, R² и R³ такие, как определено в формуле (I), с соединением формулы (III) NHR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵ такие, как определено в формуле (I); или

(2) когда n означает 1, взаимодействие соединения формулы



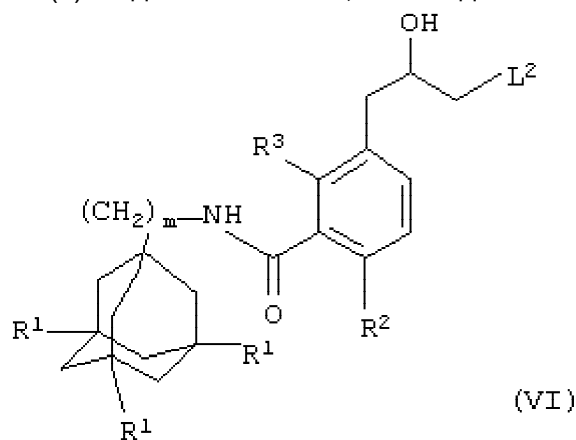
где m, R¹, R² и R³ такие, как определено в формуле (I), с соединением формулы (III), как оно определено выше в (1); или

(3) когда n означает 2, взаимодействие соединения формулы



где L¹ представляет собой уходящую группу, а m, R¹, R² и R³ такие, как определено в формуле (I), с соединением формулы (III), как оно определено выше в (1); или

(4) когда n означает 1, взаимодействие соединения формулы



где L² представляет собой уходящую группу, а m, R¹, R² и R³ такие, как определено в формуле (I), с соединением формулы (III), как оно определено выше в (1); и возможно после (1), (2), (3) или (4) осуществление одного или более из следующего: превращение полученного соединения в другое соединение формулы (I); образование фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединения.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп.1-9 совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

12. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.11, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как они определены в любом из пп.1-9, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по

любому из пп.1-9 для применения в терапии.

14. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для применения в лечении ревматоидного артрита.

15. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для применения в лечении обструктивного заболевания дыхательных путей.

16. Применение по п.15, где обструктивное заболевание дыхательных путей представляет собой астму или хроническое обструктивное заболевание легких.

17. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для применения в лечении остеоартрита.

18. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9 в изготовлении лекарства для применения в лечении атеросклероза.

19. Способ лечения ревматоидного артрита или остеоартрита, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9.

20. Способ лечения обструктивного заболевания дыхательных путей, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп.1-9.