



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2012 150 037** (13) **A**

(51) МПК

C07D 211/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012150037/04, 18.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.04.2010 KR 10-2010-0038039

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2014 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.11.2012

(86) Заявка РСТ:

KR 2011/002759 (18.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/132901 (27.10.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ДОНГ-А ФАРМ.КО., ЛТД. (KR)

(72) Автор(ы):

КИМ Соон-Хое (KR),

ИМ Веон-Бин (KR),

ЧОЙ Сунг-Хак (KR),

ЧОЙ Сун-Хо (KR),

СОН Дзу-Хее (KR),

СУНГ Хиун-Дзунг (KR),

КИМ Ми-Йеон (KR),

ЧО Канг-Хун (KR),

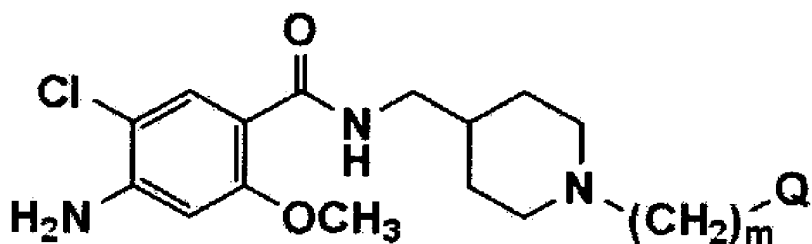
СОХН Тае-Киоунг (KR)

(54) НОВЫЕ БЕНЗАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой 1:

[Формула 1]



где m обозначает целое число от 1 до 10; и Q представляет собой гетероароматическое кольцо или фенил, где гетероароматическое кольцо или фенил независимо замещены 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, гидроксид, циано, нитро и галогена; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где m обозначает целое число от 1 до 5; и Q представляет собой гетероароматическое кольцо или фенил, где гетероароматическое кольцо или фенил независимо замещены 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, гидроксид и галогена, где гетероароматическое кольцо представляет собой C₁-C₁₂ ароматическое кольцо или

C₁-C₁₂ бициклическое ароматическое кольцо, независимо содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

3. Соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из следующих соединений:

(1) N-((1-(3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(2) N-((1-(3-(тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(3) N-((1-(3-(индол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(4) N-((1-(3-(2-метилимидазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(5) N-((1-(5-(индол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(6) N-((1-(5-(1,2,3-триазол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(7) N-((1-(3-(1,2,3-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(8) N-((1-(3-(1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(9) N-((1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(10) N-((1-((1-метилиндол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(11) N-((1-(имидазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(12) N-((1-((1-метилпиррол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(13) N-((1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(14) N-((1-(4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(15) N-((1-(2-(индол-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(16) гидрохлорид N-((1-(3-(тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(17) гидрохлорид N-((1-(5-(1,2,3-триазол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(18) гидрохлорид N-((1-(3-(1,2,3-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(19) гидрохлорид N-((1-((1-метилиндол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

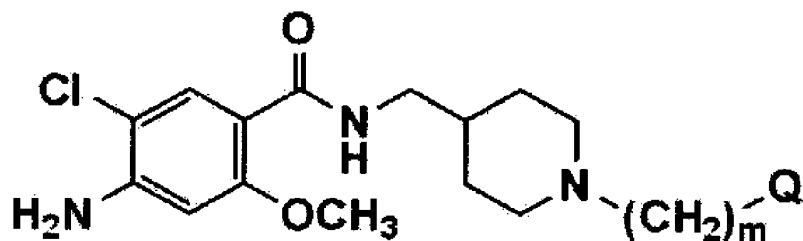
(20) гидрохлорид N-((1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(21) гидрохлорид N-((1-(4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида, и их фармацевтически приемлемые соли.

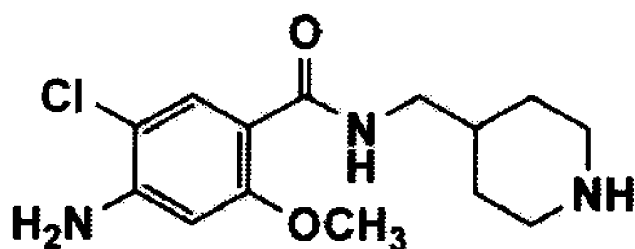
4. Способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы 2 или его фармацевтически приемлемой соли с соединением формулы 3 в присутствии основания для введения соединения формулы 3 по аминугруппе в 1-ом положении пиперидинового кольца соединения

формулы 2 или его фармацевтически приемлемой соли, получая таким образом соединение формулы 1:

[Формула 1]



[Формула 2]



[Формула 3]

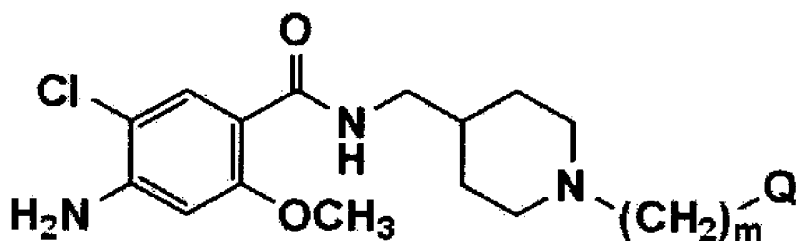


где m и Q имеют значения, указанные в п.1, и Y представляет собой атом галогена или C₁-C₄ алкилсульфонат.

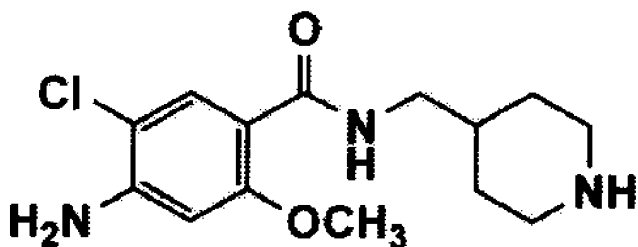
5. Способ по п.4, где основание выбрано из карбоната калия, йодида калия, триэтиламина, диизопропилэтиламина и их смеси.

6. Способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы 2 или его фармацевтически приемлемой соли с соединением формулы 11 в присутствии восстанавливающего агента с получением соединения формулы 1:

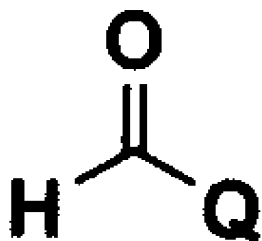
[Формула 1]



[Формула 2]



[Формула 11]



где Q имеет значения, указанные в п.1, и m обозначает целое число 1.

7. Способ по п.6, где восстанавливающий агент представляет собой цианборгидрид натрия и уксусную кислоту или боргидрид натрия.

8. Способ по п.4 или 6, где соединение формулы 2 или его фармацевтически приемлемую соль получают путем:

(1) взаимодействия соединения формулы 4 с реагентом для введения аминозащитной группы по амину в 1-ом положении пиперидинового кольца соединения формулы 4, с получением таким образом соединения формулы 5;

(2) взаимодействия гидрокси соединения формулы 5 с N-бромсукцинимидом и тетрабромидом углерода или с C₁-C₄ алкилсульфонилгалогенидом в присутствии основания с получением соединения формулы 6;

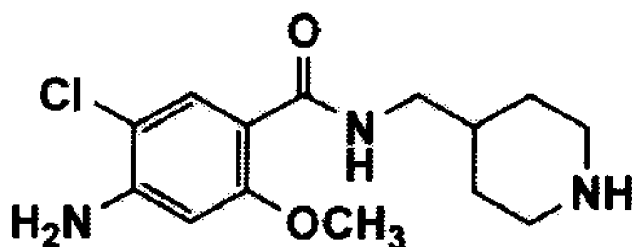
(3) взаимодействия заместителя Y соединения формулы 6 с азидом натрия с получением соединения формулы 7;

(4) восстановления азидо заместителя соединения формулы 7 до амина в присутствии восстановителя с получением соединения формулы 8;

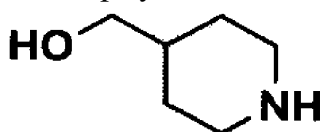
(5) взаимодействия соединения формулы 8 с соединением формулы 9 в присутствии реагента, индуцирующего образование амидной связи, с получением соединения формулы 10; и

(6) удаления аминозащитной группы пиперидинового кольца соединения формулы 10 в присутствии основания или кислоты:

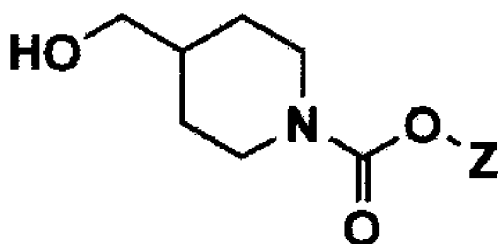
[Формула 2]



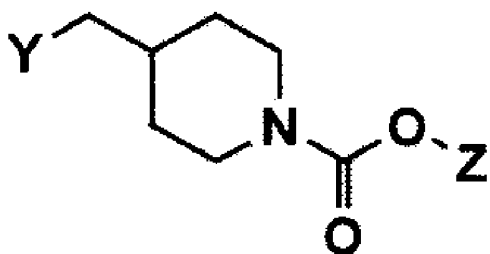
[Формула 4]



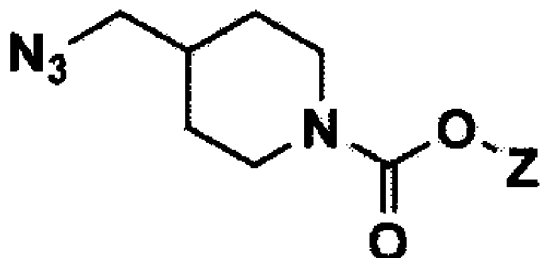
[Формула 5]



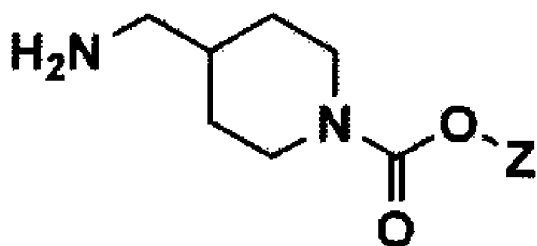
[Формула 6]



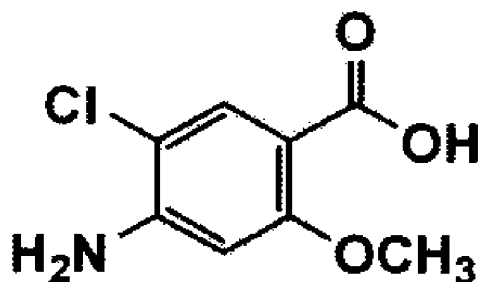
[Формула 7]



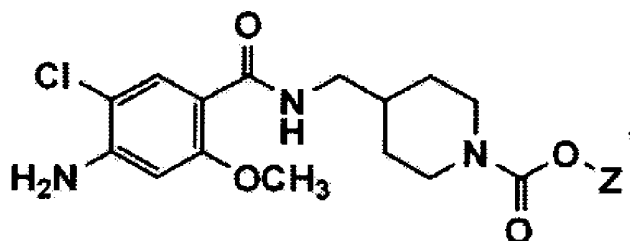
[Формула 8]



[Формула 9]



[Формула 10]



где Y представляет собой атом галогена или C₁-C₄ алкилсульфонат, и Z представляет собой C₁-C₄ алкил.

9. Способ по п.8, где реагент для введения аминозащитной группы на стадии (1) представляет собой ди-трет-бутил дикарбонат или этил хлорформиат в присутствии основания третичного амина.

10. Способ по п.8, где C₁-C₄ алкилсульфонилгалогенид на стадии (2) представляет собой метансульфонилхлорид, метансульфонилбромид или метансульфонилфторид.

11. Способ по п.8, где восстанавливающий агент на стадии (4) представляет собой трифенилфосфин или литийалюминийгидрид.

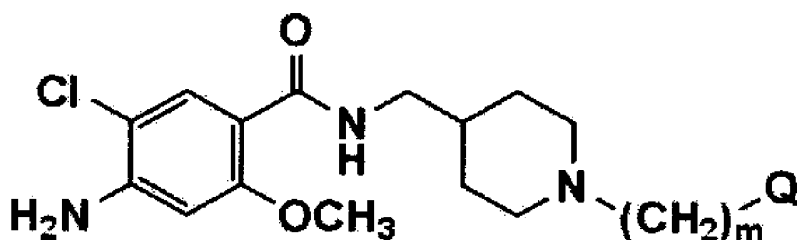
12. Способ по п.8, где реагент, индуцирующий образование амидной связи, используемый на стадии (5), выбран из гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-

этилкарбодиимида и 1-гидроксibenзотриазола в присутствии основания, этилхлорформиата в присутствии основания, или карбодиимидазола в отсутствие основания.

13. Способ по п.8, где основание или кислота на стадии (б) выбраны из хлористоводородной кислоты, трифторуксусной кислоты или гидроксида калия.

14. Агонист 5-HT₄ рецептора, представляющий собой соединение формулы 1:

[Формула 1]



где m обозначает целое число от 1 до 10; и Q представляет собой гетероароматическое кольцо или фенил, где гетероароматическое кольцо или фенил независимо замещены 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, гидрокси, циано, нитро и галогена; или его фармацевтически приемлемая соль, в качестве активного ингредиента.

15. Агонист по п.14, где m обозначает целое число от 1 до 5; и Q представляет собой гетероароматическое кольцо или фенил, где гетероароматическое кольцо или фенил независимо замещены 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, гидрокси и галогена, где гетероароматическое кольцо представляет собой C₁-C₁₂ ароматическое кольцо или C₁-C₁₂ бициклическое ароматическое кольцо, независимо содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

16. Агонист по п.14, где соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

- (1) N-((1-(3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (2) N-((1-(3-(тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (3) N-((1-(3-(индол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (4) N-((1-(3-(2-метилимидазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (5) N-((1-(5-(индол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (6) N-((1-(5-(1,2,3-триазол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (7) N-((1-(3-(1,2,3-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (8) N-((1-(3-(1,2,3-триазол-2-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (9) N-((1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (10) N-((1-((1-метилиндол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (11) N-((1-(имидазол-2-илметил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,
- (12) N-((1-((1-метилпиррол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-

метоксибензамид,

(13) N-((1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(14) N-((1-(4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(15) N-((1-(2-(индол-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамид,

(16) гидрохлорид N-((1-(3-(тетразол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(17) гидрохлорид N-((1-(5-(1,2,3-триазол-1-ил)пентил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(18) гидрохлорид N-((1-(3-(1,2,3-триазол-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(19) гидрохлорид N-((1-(1-метилиндол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(20) гидрохлорид N-((1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида,

(21) гидрохлорид N-((1-(4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)метил)-4-амино-5-хлор-2-метоксибензамида, и их фармацевтически приемлемые соли.

17. Агонист по любому из пп.14-16, где агонист 5-НТ₄ рецептора представляет собой композицию для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желудочно-кишечного заболевания, расстройства перистальтики желудка, неязвенной диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), констипации, диспепсии, эзофагита, желудочно-пищеводного заболевания, тошноты, заболевания центральной нервной системы, болезни Альцгеймера, когнитивного нарушения, рвоты, мигрени, неврологического заболевания, боли, сердечно-сосудистого расстройства, сердечной недостаточности, сердечной аритмии, диабета или синдрома апноэ.

18. Способ предупреждения, лечения или облегчения заболевания, вызванного ослабленной эффективностью 5-НТ₄ рецептора, включающий введение агониста 5-НТ₄ рецептора, содержащего в качестве активного ингредиента соединение формулы 1 по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль, млекопитающему, включая человека, нуждающегося в агонистическом действии на 5-НТ₄ рецептор.

19. Способ по п.18, где агонист 5-НТ₄ рецептора представляет собой композицию для предупреждения или лечения заболевания, выбранного из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желудочно-кишечного заболевания, расстройства перистальтики желудка, неязвенной диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), констипации, диспепсии, эзофагита, желудочно-пищеводного заболевания, тошноты, заболевания центральной нервной системы, болезни Альцгеймера, когнитивного нарушения, рвоты, мигрени, неврологического заболевания, боли, сердечнососудистого расстройства, сердечной недостаточности, сердечной аритмии, диабета или синдрома апноэ.