



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007121768/04, 05.12.2005

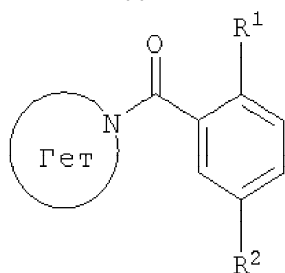
(30) Конвенционный приоритет:
15.12.2004 EP 04106597.0

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.07.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/012994 (05.12.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/063709 (22.06.2006)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой(71) Заявитель(и):
Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(72) Автор(ы):
ЙОЛИДОН Синиз (CH),
НАРКИЗЬЯН Робер (FR),
НОРКРОСС Роджер Дэвид (CH),
ПИНАР Эмманюэль (FR)(54) БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛМЕТАНОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ПЕРЕНОСЧИКА ГЛИЦИНА 1 (GLYT-1) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

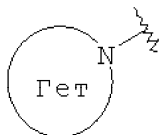
(57) Формула изобретения

1. Соединения общей формулы

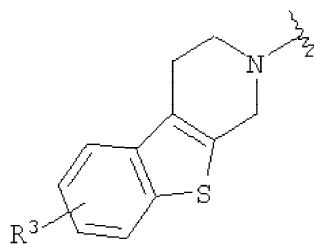


I

где представляет собой

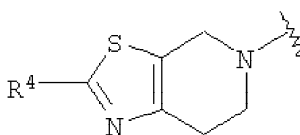


или

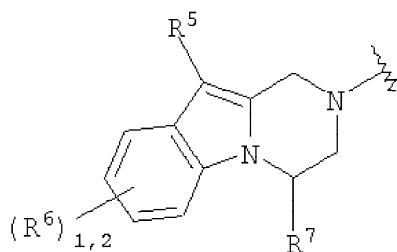


A

или

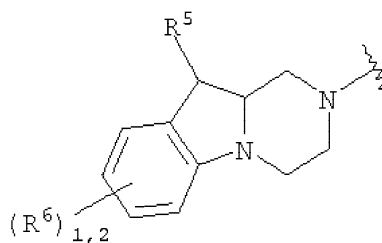


B



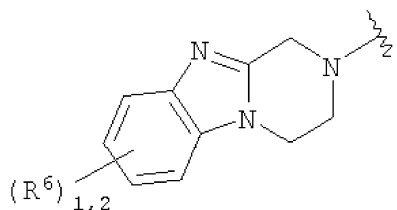
В

или



Г

или



Д

R^1 представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или $N(R'')_2$;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой $-(CH_2)_n$ -циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

R^2 представляет собой NO_2 , CN или SO_2R'' ;

R^3 представляет собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу или низший алкил, замещенный галогеном;

R^4 представляет собой водород, низший алкил, фенил, замещенный галогеном или CF_3 , или представляет собой пяти или шестичленный ароматический гетероцикл;

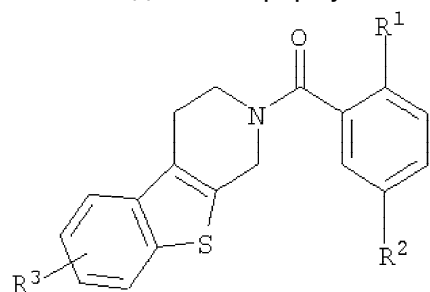
R^5/R^6 представляют собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу, или представляют собой низший алкил или низшую алкоксигруппу, замещенные галогеном;

R^7 представляет собой водород или низший алкил;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и их фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

2. Соединения формулы IA по п.1,



IA

где R^1 представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или $N(R'')_2$;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой $-(CH_2)_n$ -циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

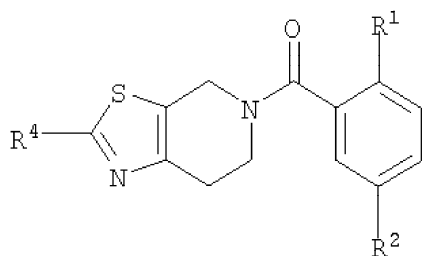
R^2 представляет собой NO_2 , CN или SO_2R'' ;

R^3 представляет собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу или низший алкил, замещенный галогеном;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

3. Соединения формулы IB по п.1,



IB

где R¹ представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или N(R'')₂;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой -(CH₂)_n-циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

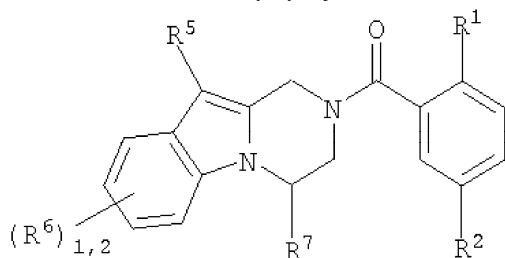
R² представляет собой NO₂, CN или SO₂R'';

R⁴ представляет собой водород, низший алкил, фенил, замещенный галогеном или CF₃, или представляет собой пяти или шестичленный ароматический гетероцикл;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

4. Соединения формулы IB по п.1,



IB

где R¹ представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или N(R'')₂;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой -(CH₂)_n-циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

R² представляет собой NO₂, CN или SO₂R'';

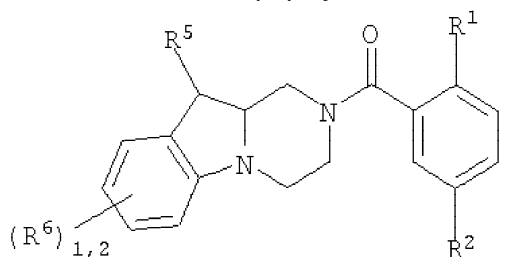
R⁵/R⁶ представляют собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу, или представляют собой низший алкил или низшую алкоксигруппу, замещенные галогеном;

R⁷ представляет собой водород или низший алкил;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

5. Соединения формулы IГ по п.1,



IГ

где R¹ представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или N(R'')₂;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой -(CH₂)_n-циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

R² представляет собой NO₂, CN или SO₂R'';

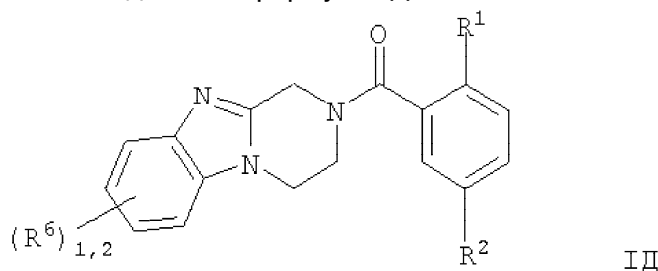
R⁵/R⁶ представляют собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу, или

представляют собой низший алкил или низшую алкоксигруппу, замещенные галогеном;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

6. Соединения формулы ID по п.1



где R¹ представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или N(R'')₂;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой -(CH₂)_n-циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

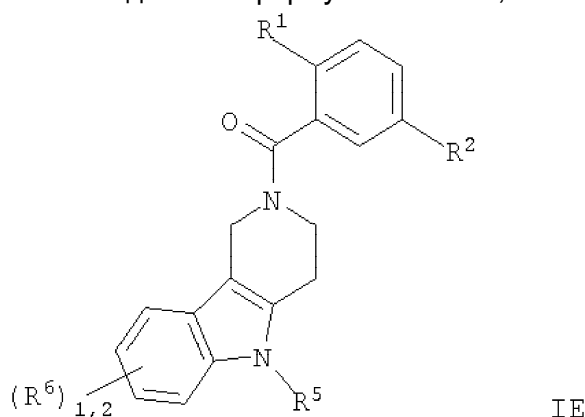
R² представляет собой NO₂, CN или SO₂R'';

R⁶ представляет собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу, или представляет собой низший алкил или низшую алкоксигруппу, замещенные галогеном;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

7. Соединения формулы IE по п.1,



где R¹ представляет собой неароматический гетероцикл или представляет собой OR' или N(R'')₂;

R' представляет собой низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, или представляет собой -(CH₂)_n-циклоалкил;

R'' представляет собой низший алкил;

R² представляет собой NO₂, CN или SO₂R'';

R⁵/R⁶ представляют собой водород, галоген, низший алкил, низшую алкоксигруппу, или представляют собой низший алкил или низшую алкоксигруппу, замещенные галогеном;

n представляет собой 0, 1 или 2;

и фармацевтически активные соли присоединения кислоты.

8. Соединения формулы IA по п.2, представляющие собой:

(6-хлор-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]тиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-(2-изопропокси-5-метансульфонилфенил)-метанон,

(6-хлор-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]тиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-(5-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-фенил)-метанон,

3-(6-хлор-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]тиено[2,3-с]пиридин-2-карбонил)-4-изопропокси-бензонитрил,

(6-хлор-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]тиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-(2-циклопропилметокси-5-метансульфонилфенил)-метанон, или

(6-хлор-3,4-дигидро-1Н-бензо[4,5]тиено[2,3-с]пиридин-2-ил)-[5-метансульфонил-2-((S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)-фенил]-метанон.

9. Соединения формулы IB по п.3, представляющие собой:

(2-изобутоксид-5-метансульфонилфенил)-(2-тиофен-2-ил-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-с]пиридин-5-ил)-метанон,

(2-изопропоксид-5-метансульфонилфенил)-(2-тиофен-2-ил-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-с]пиридин-5-ил)-метанон, или

(2-изобутоксид-5-метансульфонилфенил)-[2-(4-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-с]пиридин-5-ил]-метанон.

10. Соединения формулы IB по п.4, представляющие собой:

(7-хлор-3,4-дигидро-1Н-пиразино[1,2-а]индол-2-ил)-(2-изопропоксид-5-метансульфонилфенил)-метанон, или

(2-изопропоксид-5-метансульфонилфенил)-(8-трифторметокси-3,4-дигидро-1Н-пиразино[1,2-а]индол-2-ил)-метанон.

11. Соединения формулы IG по п.5, представляющее собой:

рац-(2-изопропоксид-5-метансульфонилфенил)-(8-трифторметокси-3,4,10,10а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-а]индол-2-ил)-метанон.

12. Соединения формулы ID по п.6, представляющее собой:

(2-циклопентилоксид-5-метансульфонилфенил)-(3,4-дигидро-1Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиазин-2-ил)-метанон.

13. Лекарство, содержащее одно или более соединений, как они определены в любом из пп.1-12, и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

14. Лекарство по п.13 для лечения болезни Альцгеймера.

15. Применение соединений по любому из пп.1-12 для изготовления лекарства для лечения болезни Альцгеймера.