

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012155839/04, 23.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.05.2010 EP 10382140.1;
15.07.2010 EP 10382197.1

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2014 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.12.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2011/058374 (23.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/147780 (01.12.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

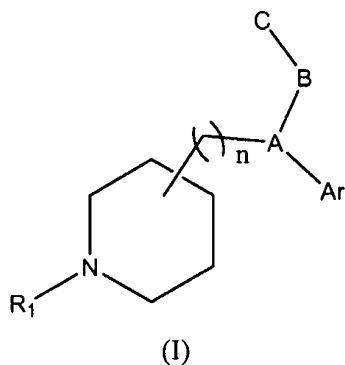
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

(72) Автор(ы):

**ЛЕДО ГОМЕС Франсиско (ES),
МУНЬОС МУНЬОС Ана (ES),
ПУМАР ДУРАН Кармен (ES)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ФЛУФЕНОКСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АМИЛОИДНЫХ ПАТОЛОГИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



в котором:

R_1 выбирают из группы, включающей водород или $-(CH_2)_w-(C=O)_y-(CH_2)_x-R_2$, где R_2 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную $-NH_2$, $-SH$, $-OH$ или C_3-C_8 циклоалкилом, или R_2 представляет собой гетероциклическую группу,

необязательно замещенную замещенной или незамещенной фенильной, или замещенной или незамещенной 5- или 6-членной гетероарильной группой; w представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3; x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3; а у равен 0 или 1;

Ag представляет собой optionally замещенную фенильную или optionally замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу;

в случае, когда А представляет собой -C(H)-; В представляет собой -(CH₂)-O-, -(CH₂)-S-, -O- или -S-; а С представляет собой optionally замещенную фенильную, optionally замещенную бензильную, или optionally замещенную нафтильную группу; или

в случае, когда А представляет собой -C(=); В представляет собой =C(H)-; а С выбирают из группы, включающей -ОН, -O(C₁-C₃-алкил), и -O(C₇-C₁₀-арилалкил), или представляет собой optionally замещенную фенильную, или optionally замещенную нафтильную группу; а

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват,

для применения в способе лечения или облегчения амилоидных или тау-патологий, или их симптомов.

2. Соединение по п.1, в котором А представляет собой -C(H)-, а В представляет собой -O-.

3. Соединение по п.1, в котором С представляет собой фенильную группу, optionally замещенную одной или более группами, независимо выбранными из -F, -Cl, -Br, -I, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃алкенила, C₁-C₃перфторалкила, -O-C₁-C₃-алкила, -O-C₁-C₃-алкенила, -CN, C₆-C₁₀ арила, C₇-C₁₀ алкиларила, где алкильные группы указанных C₁-C₃ алкильной и указанной -O-C₁-C₃-алкильной групп могут быть замещены C₆-C₁₀ гетероарильной группой.

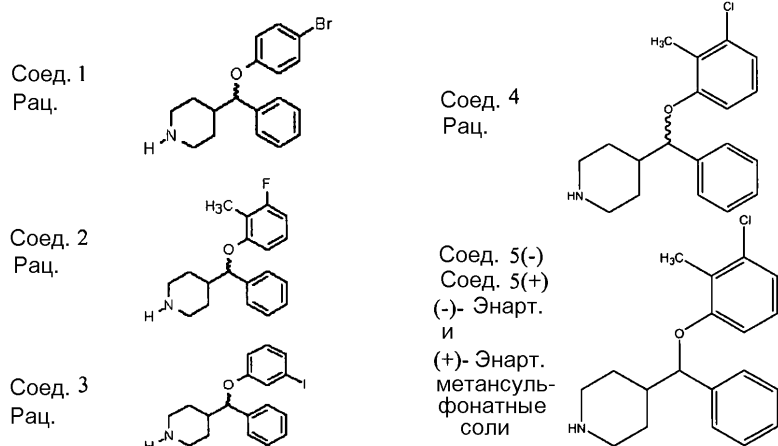
4. Соединение по п.1, в котором Ag представляет собой фенильную группу.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором Ag выбирают из группы, включающей фуран, тioen и фенил, замещенные -F, -Cl, -Br или -I.

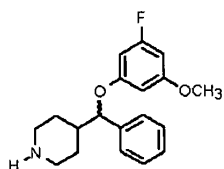
6. Соединение по п. 1, в котором n равен нулю.

7. Соединение по п. 1, в котором R₁ представляет собой водород.

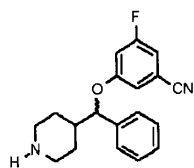
8. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, включающей:



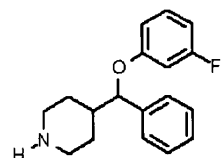
Соед. 6
Рац.



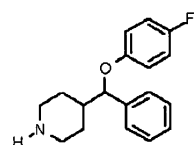
Соед. 7
Рац.



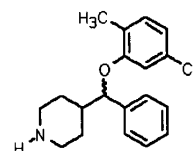
Соед. 8
(-)-Энарт.



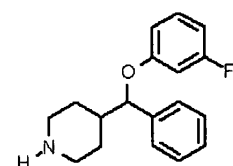
Соед. 9(+)
и
Соед. 9(-)
(+)-Энарт.
и
(-)-Энарт.



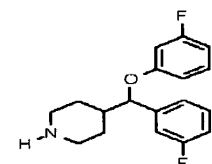
Соед. 10
Рац.



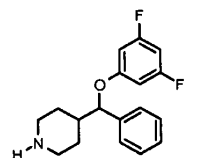
Соед. 11
(+)-(S)-
Энарт.



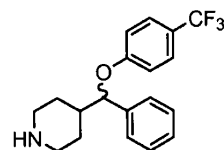
Соед. 12
(+)-Энарт.



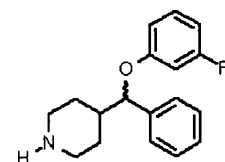
Соед. 13
(-)-Энарт.



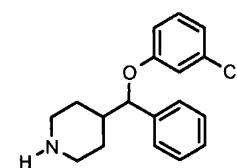
Соед. 14
Рац.



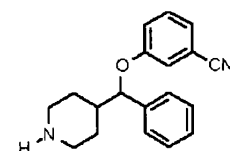
Соед. 15
Рац.



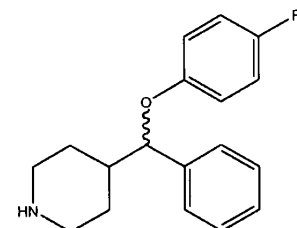
Соед. 16
(+)-Энарт.



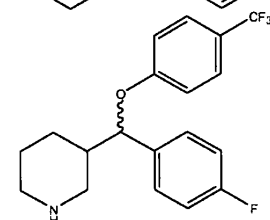
Соед. 17
(-)-Энарт.



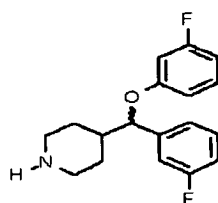
Соед. 18
Рац.



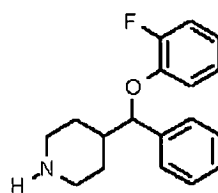
Соед. 19
Рац.



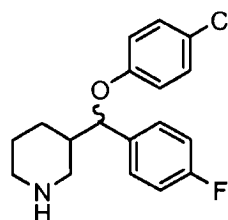
Соед. 20
Рац.



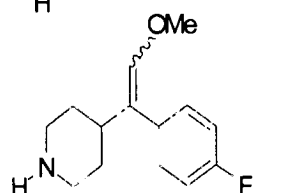
Соед. 21
(-)- Энарт.



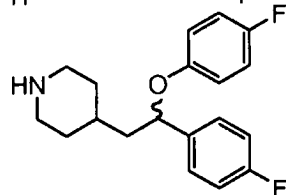
Соед. 22
Рац.



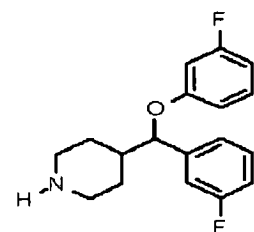
Соед. 23
E/Z



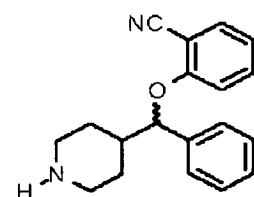
Соед. 24
Рац.



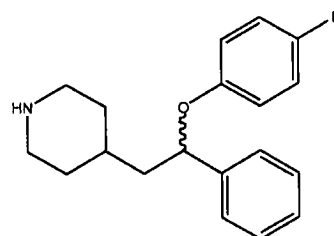
Соед. 25
(-)- Энарт.



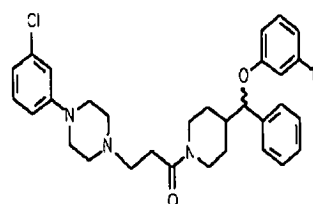
Соед. 26
Рац.



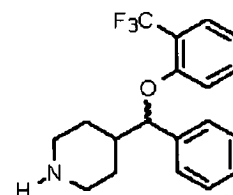
Соед. 27
Рац.



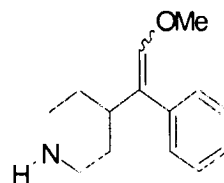
Соед. 28
Рац.



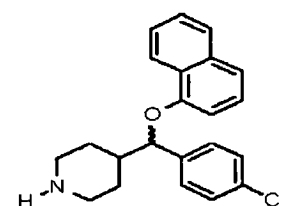
Соед. 29
Рац.



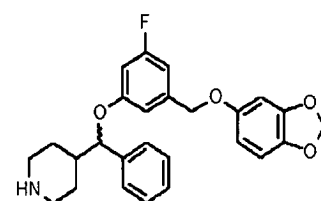
Соед. 30
E/Z



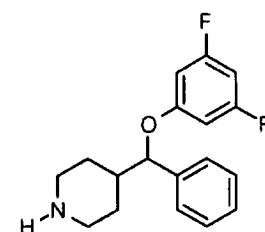
Соед. 31
Рац.



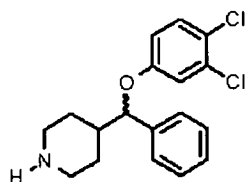
Соед. 32
Рац.



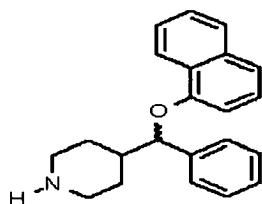
Соед. 33
(+)- Энарт.



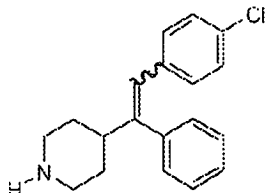
Соед. 34
Рац.



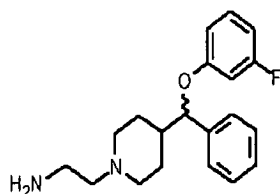
Соед. 35
Рац.



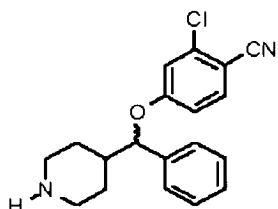
Соед. 36
Рац.



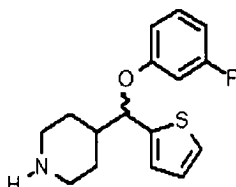
Соед. 37
Рац.



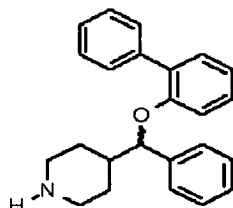
Соед. 38
Рац.



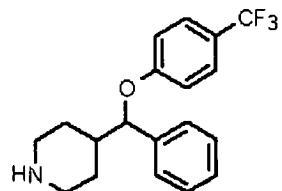
Соед. 39
Рац.



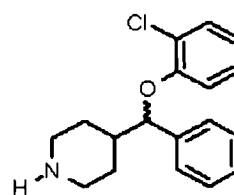
Соед. 40
Рац.



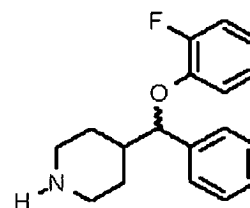
Соед. 41
(-)- Энарт.



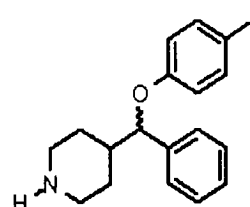
Соед. 42
Рац.



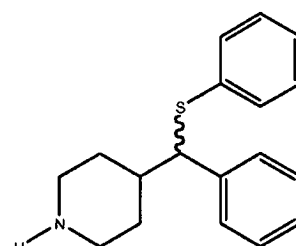
Соед. 43
Рац.



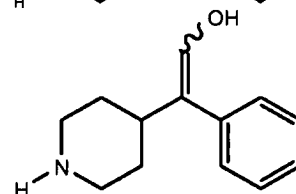
Соед. 44
Рац.



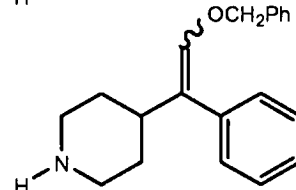
Соед. 45
Рац.



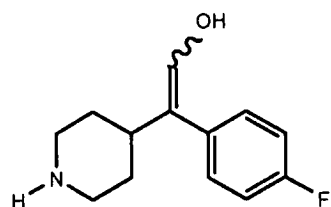
Соед. 46
E/Z



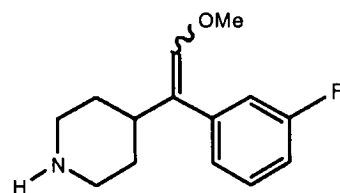
Соед. 47
E/Z



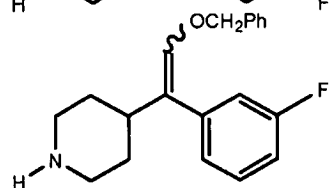
Соед. 48
E/Z



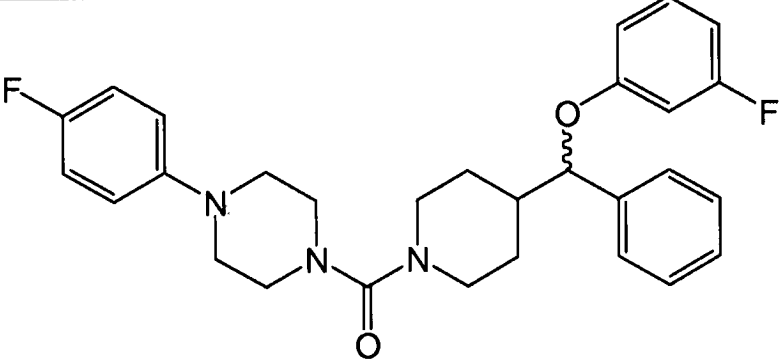
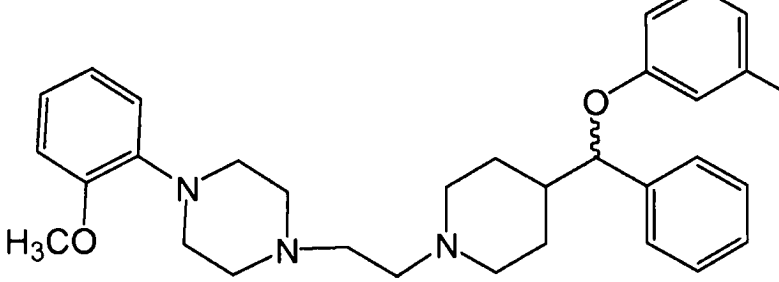
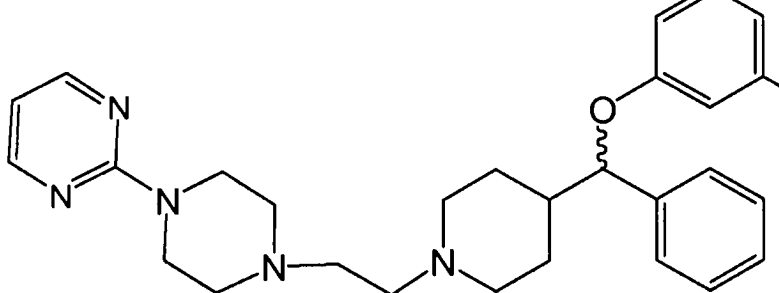
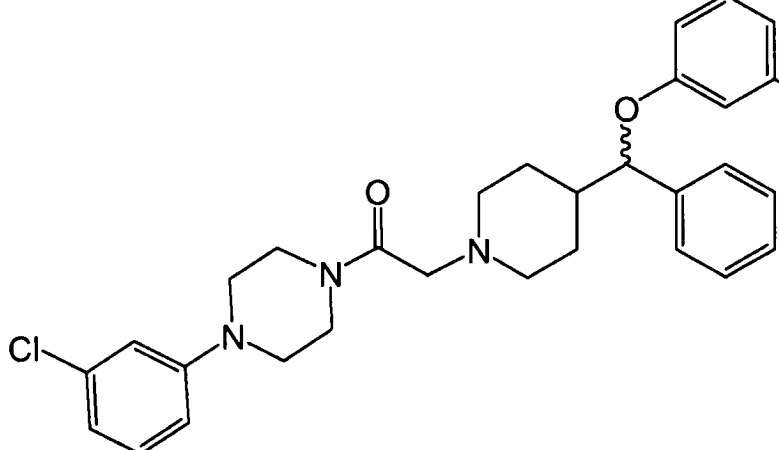
Соед. 50
E/Z



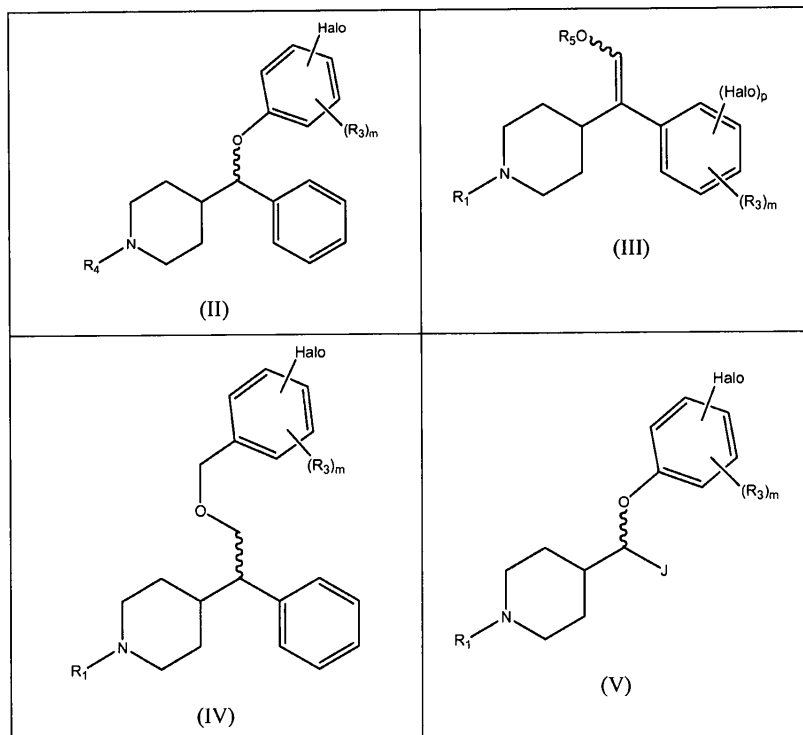
Соед. 49
E/Z



Соед. 51	
Соед. 52	
Соед. 53	

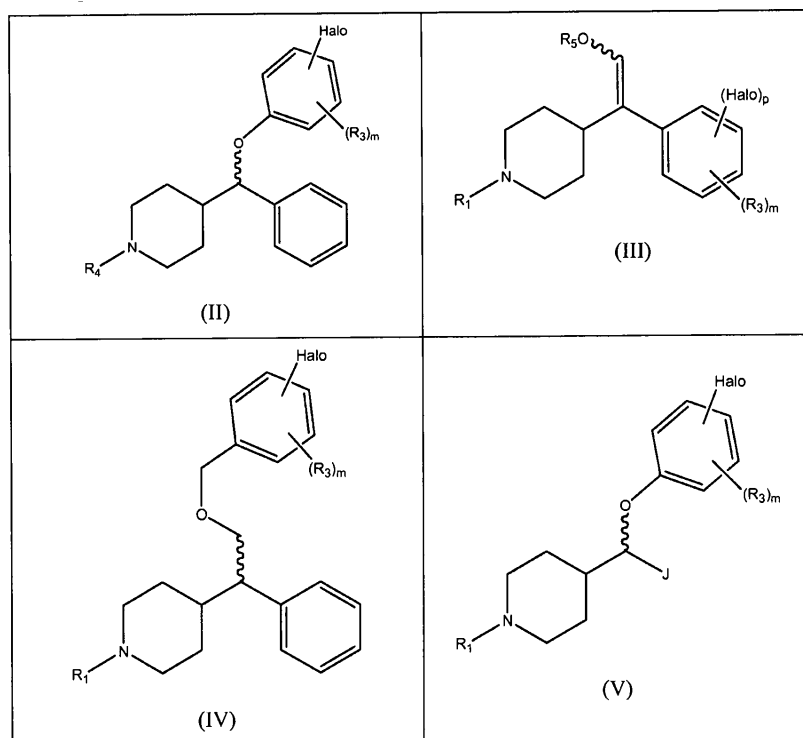
Соед. 54	
Соед. 55	
Соед. 56	
Соед. 57	

Соед. 61



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват.

9. Соединение формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или формулы (V)



где в каждом случае, где необходимо,

R_1 такой, как описано в любом из предшествующих пунктов, предпочтительно, где R_1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно замещенную $-NH_2$, $-SH$, $-OH$ или C_3 - C_8 циклоалкилом;

Ar представляет собой необязательно замещенную фенильную или необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу;

R_4 представляет собой $-(CH_2)_w-(C=O)_y-(CH_2)_x-R_2$, где R_2 представляет собой гетероциклическую группу, необязательно замещенную замещенной или незамещенной

фенильной, или замещенной или незамещенной 5- или 6-членной гетероарильной группой; w представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3; x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3; а у равен 0 или 1;

R₅ выбирают из группы, включающей водород, C₁-C₆ алкил, C₇-C₁₀ арилалкил и C₆-C₁₀ арил;

J представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу, выбранную из группы, включающей бензимидазол, бензотиазол, тиафен, фуран, пиррол, пиримидин, изотиазол, имидазол, индол, пурин, хинолин и тиадиазол;

галоген представляет собой -F, -Cl, -Br или -I;

R₃ выбирают из группы, включающей водород, -F, -Cl, -Br, -I, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкенил, C₁-C₃ перфторалкил, -O-C₁-C₃-алкил, -O-C₁-C₃-алкенил, -CN; и

m равно 1, 2 или 3; а

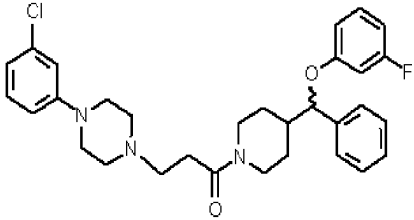
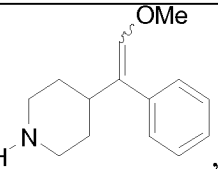
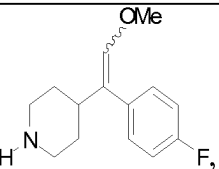
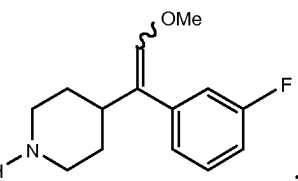
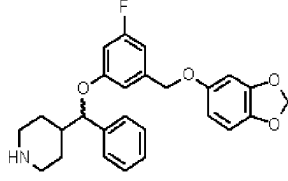
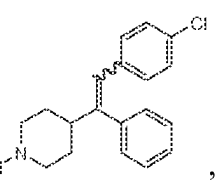
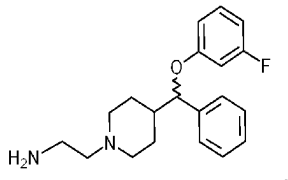
r равно 0 или 1

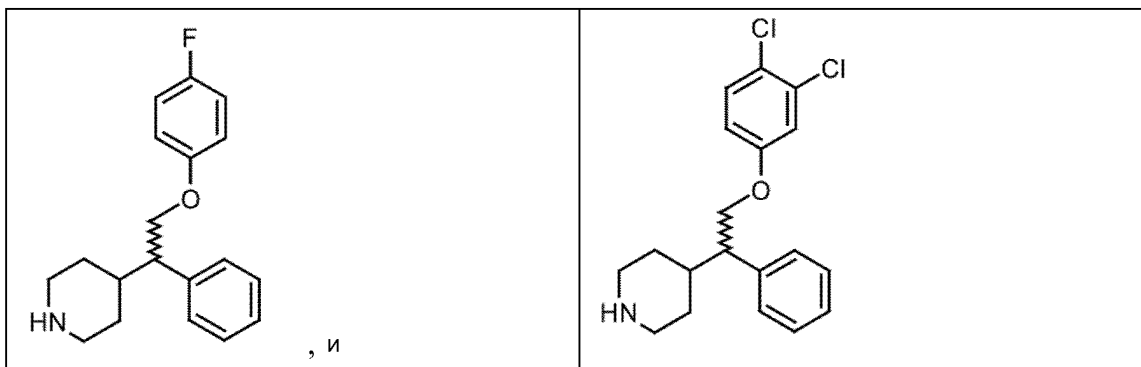
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват.

10. Соединение формулы (III), (IV) или (V) по п. 9, в котором R₃ представляет собой водород.

11. Соединение формулы (V) по п. 9, в котором J представляет собой фуран или тиафен.

12. Соединение, выбранное из группы, включающей:



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), определенное по любому из пп. 9-11, или соединение, определенное в п. 12, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер и/или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

14. Соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), определенное по любому из пп. 9-11, или соединение, определенное в п. 12, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват, для применения в качестве лекарственного средства.

15. Соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), определенное по любому из пп. 9-11, или соединение, определенное в п. 12, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и/или сольват, для применения в способе лечения или облегчения амилоидных или тау-патологий или их симптомов.