



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004121688/04, 05.12.2002

(30) Приоритет: 12.12.2001 EP 01129272.9

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2005 Бюл. № 15

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.07.2004

(86) Заявка РСТ:  
EP 02/13770 (05.12.2002)

(87) Публикация РСТ:  
WO 03/053946 (03.07.2003)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой

(71) Заявитель(и):  
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

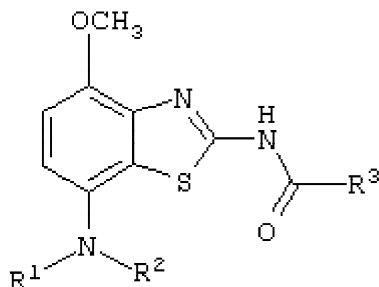
(72) Автор(ы):  
Александр ФЛОР (CH),  
Роланд ЯКОБ-РЕТНЕ (DE),  
Роже Давид НОРКРОСС (CH),  
Клаус РИМЕР (DE)

(74) Патентный поверенный:  
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **7-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДОВ  
АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА**

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы



I

в которой  $R^1$ ,  $R^2$  независимо друг от друга представляют собой водород, низший алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, тетрагидропиран-2,3- или 4-ил, пиперидин-4-ил, необязательно замещенный низшим алкилом,  $-(CH_2)_n-O$ -низший алкил,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-C(O)$ -низший алкил,  $-(CH_2)_n-C(O)$ -низший алкил,  $-(CH_2)_n-C(O)-C_{3-6}$ -циклоалкил,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n$ -фенил, необязательно замещенные низшим алкилом, низшим алкокси или  $NR'R''$ , или  $-(CH_2)_n$ -пиридирил, необязательно замещенный низшим алкилом, низшим алкокси или  $NR'R''$ , или  $-(CH_2)_n$ -морфолинил,  $-(CH_2)_n$ -тетрагидропиран-2,3- или 4-ил,  $-(CH_2)_n$ -пиперидин-1- или 4-ил, необязательно замещенные низшим алкилом, или  $-C(O)-C_{5,6}$ -циклоалкил,  $-C(O)$ -тетрагидропиран-2,3-или 4-ил,  $-C(O)$ -морфолинил,  $-C(O)$ -пиперидин-1-ил или  $-C(O)$ -пирролидин-1-ил, или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют кольцо 2-окса-5-

азабицикло[2,2,1]гепт-5-ил или азетидинильное кольцо, необязательно замещенное низшим алкилом или низшим алкокси;

$R^3$  представляет собой низший алкокси, фенил, необязательно замещенный галогеном,  $-(CH_2)_n$ -галогеном или  $-(CH_2)_n-N(R^1)-(CH_2)_{n+1}-O$ -низшим алкилом, или представляет собой пиридинил, необязательно замещенный низшим алкилом, галогеном или морфолинилом, или представляет собой морфолинил, пиперидин-1-ил, дизамещенный в 4 положении низшим алкилом и  $-(CH_2)_n-OH$ , или представляет собой 2-азабицикло[2,2,2]октан;  $n$  обозначает 1 или 2;

$R^1/R^2$  независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил, или вместе с атомом N могут образовывать азетидинильную, пирролидинильную или пиперидинильную группу; и их фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли.

2. Соединения формулы I по п.1, в которых один из  $R^1/R^2$  представляет собой низший алкил, а другой представляет собой  $-(CH_2)_n-O$ -низший алкил, и  $R^3$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или  $-(CH_2)_n$ -галогеном.

3. Соединения формулы I по п.2, где соединение представляет собой N-{4-метокси-7-[(2-метоксиэтил)метиламино]бензотиазол-2-ил}бензамид, 4-фтор-N-{4-метокси-7-[(2-метоксиэтил)метиламино]бензотиазол-2-ил}бензамид или 4-хлорметил-N-{4-метокси-7-[(2-метоксиэтил)метиламино]бензотиазол-2-ил}бензамид.

4. Соединения по п.1, в которых один из  $R^1/R^2$  представляет собой низший алкил, а другой представляет собой  $-(CH_2)_n-O$ -низший алкил, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом N образуют группу 2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гепт-5-ил, и  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный морфолином.

5. Соединения по п.4, где соединение представляет собой N-{4-метокси-7-[(2-метоксиэтил)метиламино]бензотиазол-2-ил}-2-морфолин-4-илизоникотинамид или N-[4-метокси-7-[(1S,4S)-(2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гепт-5-ил)]бензотиазол-2-ил]-2-метилизоникотинамид.

6. Соединения по п.1, в которых один из  $R^1/R^2$  представляет собой  $-C(O)$ -низший алкил, а другой представляет собой низший алкил,  $-(CH_2)_n-O$ -низший алкил или бензил, необязательно замещенный низшим алкилом, и  $R^3$  представляет собой фенил или пиридинил, кольца которых необязательно замещены галогеном или низшим алкилом.

7. Соединения по п.6, где соединение представляет собой N-{7-[ацетил(4-метилбензил)амино]-4-метоксибензотиазол-2-ил}бензамид, N-[7-(ацетилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-фторбензамид, N-[7-(ацетилэтиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-фторбензамид, N-[7-(ацетилбензиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-фторбензамид, N-[7-(ацетилбензиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-2-бромизоникотинамидили N-{7-[ацетил-(2-метоксиэтил)-амино]-4-метоксибензотиазол-2-ил}-4-фторбензамид.

8. Соединения по п.1, в которых один из  $R^1/R^2$  представляет собой низший алкил, а другой представляет собой низший алкил или бензил, необязательно замещенный низшим алкокси, и  $R^3$  представляет собой фенил или пиридинил, кольца которых необязательно замещены морфолинилом, галогеном или низшим алкилом.

9. Соединения по п.8, где соединение представляет собой N-(7-диметиламино-4-метоксибензотиазол-2-ил)-4-фторбензамид, N-[7-(бензилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-фторбензамид, N-[7-(бензилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-2-метилизоникотинамид, 4-фтор-N-{4-метокси-7-[(4-метоксибензил)метиламино]бензотиазол-2-ил}бензамид, N-{4-метокси-7-[(4-метоксибензил)метиламино]бензотиазол-2-ил}-2-метилизоникотинамид,

N-[7-(бензилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-2-бромизоникотинамидили N-[7-(бензилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-2-морфолин-4-илизоникотинамид.

10. Соединения по п.1, в котором один из  $R^1/R^2$  представляет собой низший алкил, а другой представляет собой  $-CH_2-C(O)-N(CH_3)_2$  или тетрагидропиран, и  $R^3$  представляет собой фенил или пиридинил, кольца которых необязательно замещены морфолинилом,

галогеном или низшим алкилом.

11. Соединения по п.10, где соединение представляет собой

N-[7-(диметилкарбамоилметилметиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-

фторбензамид,

N-[7-(диметилкарбамоилметилэтиламино)-4-метоксибензотиазол-2-ил]-4-фторбензамид,

4-фтор-N-{4-метокси-7-[метил(тетрагидропиран-4-ил)амино]бензотиазол-2-ил}бензамид

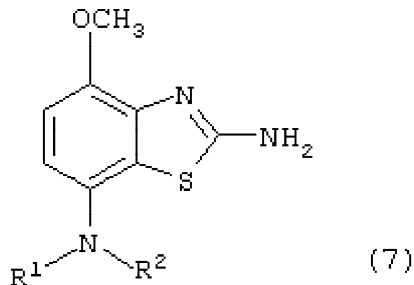
или

N-{4-метокси-7-[метил(тетрагидропиран-4-ил)амино]бензотиазол-2-ил}-2-морфолин-4-

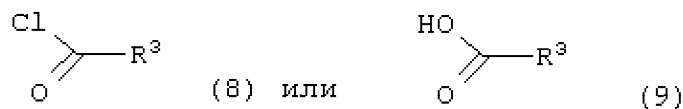
илизоникотинамид.

12. Способ получения соединения формулы I по пп.1-11, который включает

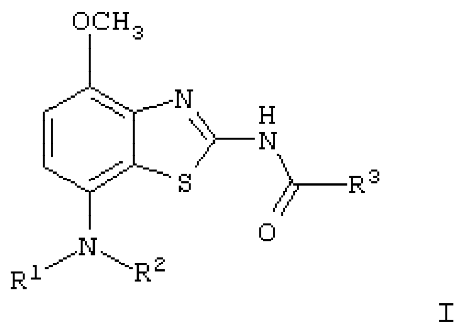
а) реакцию соединения формулы



с соединением формулы



с получением соединения формулы



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определены в п.1, и

при необходимости, преобразование полученного соединения в фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли.

13. Соединение по любому из пп.1-11, полученное способом по п.8, или аналогичным способом.

14. Лекарственное средство, содержащее одно или несколько соединений по любому пп.1-11 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

15. Лекарственное средство по п.14 для лечения заболеваний, связанных с аденозиновым рецептором.

16. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения заболеваний.

17. Применение соединения по любому из пп.1-11 для изготовления соответствующих лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с аденозиновым рецептором  $\alpha_{2a}$ .