



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006139933/04, 13.04.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
13.04.2004 US 60/562,035

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2008 Бюл. № 14

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
13.11.2006(86) Заявка РСТ:  
US 2005/012837 (13.04.2005)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/100349 (27.10.2005)Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(71) Заявитель(и):

ИКАГЕН, ИНК. (US),  
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

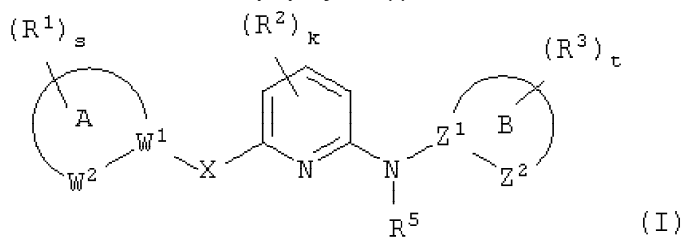
(72) Автор(ы):

ВАНГ Ксиаодонг (US),  
СПИАР Керри Лэй (US),  
ФАЛП Алан Брэдли (US),  
СЕКОНИ Деррик (US),  
СУЗУКИ Такеси (JP),  
ИСИИ Такаhiro (JP),  
МОРИТОМО Аяко (JP),  
КУБОТА Хидеки (JP),  
КАЗАМИ Дзун-ити (JP)

## (54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИДИНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ КАЛИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

## (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где

А и В представляют собой, независимо, замещенные или незамещенные 5- или 6-членные гетероциклоалкилы или 5- или 6-членные гетероарилы;

W<sup>1</sup> и Z<sup>1</sup> представляют собой, независимо,  $\text{—C=}$  или  $\text{—N—}$ W<sup>2</sup> и Z<sup>2</sup> представляют собой, независимо, -NH-, или -N=;X представляет собой связь или -NR<sup>4</sup>-;

s и t равны, независимо, целым числам от 1 до 4;

k равен целому числу от 1 до 3;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой, независимо,H, -NO<sub>2</sub>-, -CF<sub>3</sub>-, -L<sup>1</sup>-OR<sup>6</sup>, -L<sup>2</sup>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -L<sup>3</sup>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -L<sup>4</sup>-COOR<sup>6</sup>, -L<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>, -L<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -L<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>



пиридинил, замещенный или незамещенный 1,2,4-тиадиазолил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный изоксазолил или замещенный или незамещенный пиразолил.

3. Соединение по п.1, где В представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил.

4. Соединение по п.2, где  $Z^1$  представляет собой  $\text{—C—}$  и  $Z^2$  представляет



собой  $\text{—N=}$ .

5. Соединение по п.1, где  $R^5$  представляет собой H.

6. Соединение по п.1, где X представляет собой связь.

7. Соединение по п.6, где А представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный пиридазинил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный изотиазолил, замещенный или незамещенный бензимидазолил, замещенный или незамещенный имидазолил или замещенный или незамещенный пиразолил или замещенный или незамещенный 1,2,4-оксадиазолил.

8. Соединение по п.7, где А представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный тиазолил или замещенный или незамещенный пиразолил.

9. Соединение по п.8, где А представляет собой незамещенный пиридинил, незамещенный пиразинил, незамещенный тиазолил, незамещенный пиразолил или незамещенный N-метилпиразолил.

10. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой H,  $\text{—OR}^6$ ,  $\text{—NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{—NO}_2$ , галоген, замещенный или незамещенный ( $\text{C}_1\text{—C}_5$ )-алкил, замещенный или незамещенный 2-5-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

11. Соединение по п.10, где  $R^1$  представляет собой H,  $\text{—NH}_2$ , Br, F, Cl,  $\text{—CF}_3$ , метил,  $\text{—OCH}_3$ ,  $\text{—NH—C(O)—CH}_3$ ,  $\text{—NH—C(O)—CH}_2\text{CH}_3$  или незамещенный морфолино.

12. Соединение по п.1, где k равен 0.

13. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой  $\text{—CF}_3$ , Cl, F,  $\text{—OH}$ ,  $\text{—NH}_2$ , замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил.

14. Соединение по п.13, где  $R^2$  представляет собой замещенный или незамещенный ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ )-алкил.

15. Соединение по п.13, где  $R^2$  представляет собой  $\text{—CF}_3$ ,  $\text{—OCH}_3$ ,  $\text{—OCH(CH}_3)_2$ ,  $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{—CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{—C(O)N(CH}_3)_2$ ,  $\text{—CN}$ ,  $\text{—NHC(O)CH}_3$  или



16. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой H,  $\text{—OH}$ ,  $\text{—NH}_2$ ,  $\text{—NO}_2$ ,  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$ , галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный циклоалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

17. Соединение по п.16, где  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный пирролидиноил, замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный тиофенил, замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный изохинолинил или замещенный или незамещенный дигидрохинолинил.

18. Соединение по п.16, где  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный морфолино, замещенный или незамещенный тиоморфолино, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пирролидиноил,

замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный пиперазинил, замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидротиофенил или замещенный или незамещенный тетрагидротиопиранил.

19. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой  $-L^1-OR^6$ ,  $-L^2-NR^7R^8$ ,  $-L^3-CONR^7R^8$ ,  $-L^4-COOR^6$  или  $-L^5-COR^6$ ,

где  $R^6$  представляет собой H, замещенный или незамещенный ( $C_1-C_6$ )-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный циклоалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный арил;

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный ( $C_1-C_6$ )-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил или замещенный или незамещенный гетероарил.

20. Соединение по п.19, где

$R^6$  представляет собой H, незамещенный ( $C_1-C_4$ )-алкил,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$  или замещенный или незамещенный бензил;

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой, независимо, H, метил, этил,  $-C(O)CH_3$  или замещенный или незамещенный пиридинил;

где  $R^7$  и  $R^8$ , необязательно, соединяются с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием незамещенного пирролидинила;

$L^1$  представляет собой связь, метилен, этилен или пропилен;

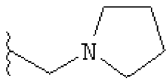
$L^2$  представляет собой связь, метилен или этилен;

$L^3$  представляет собой связь;

$L^4$  представляет собой связь или этилен;

$L^5$  представляет собой связь.

21. Соединение по п.20, где  $R^3$  представляет

собой  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ , ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2-C(=$

$O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_3OH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_3OH$  или  $-N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$ .

22. Соединение по п.1, где  $R^4$  и  $R^5$ , независимо, представляют собой H, замещенный или незамещенный алкил и замещенный или незамещенный гетероалкил.

23. Соединение по п.22, где  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный ( $C_1-C_6$ )-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членного гетероалкил или замещенный или незамещенный 5-7-членного гетероарил.

24. Соединение по п.23, где  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой, независимо, H, метил,  $-C(O)OC(CH_3)_3$ ,  $-C(O)CH_3$  или незамещенный пиридинил.

25. Комплекс металла, содержащий поливалентный ион металла и полидентатный компонент хелатообразователя иона металла, где указанный полидентатный компонент представляет собой соединение по п.1.

26. Комплекс по п.25, где указанный поливалентный ион металла представляет собой ион из числа ионов железа, цинка, меди, кобальта, марганца или никеля.

27. Способ уменьшения потока ионов через калиевые ионные каналы в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с модулирующим калиевые ионные каналы количеством соединения по любому из пп.1-22 или 33-37 или комплекса по п.24 или 25.

28. Способ по п.27, где указанный калиевый ионный канал содержит, по меньшей мере, одну субъединицу SK.

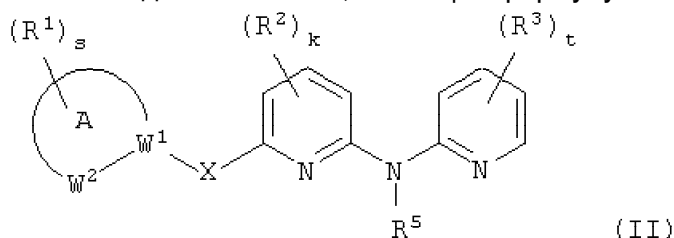
29. Способ лечения болезни через модуляцию калиевого ионного канала, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-22 или 33-37 или комплекса по п.24 или 25.

30. Способ по п.29, где указанное расстройство или состояние выбирают из числа расстройств центральной или периферической нервной системы, нейропротекторов, гастроэзофагиальной рефлюксной болезни, желудочно-кишечной гипокинезии, синдрома раздраженной толстой кишки, секреторной диареи, астмы, кистозного фиброза, хронической обструктивной болезни легких, ринореи, судорог, спазмов сосудов, спазмов венечной артерии, ренальных расстройств, поликистоза почек, спазмов мочевого пузыря, недержания мочи, синдрома инфравезикальной обструкции, ишемии, церебральной ишемии, ишемической болезни сердца, стенокардии, коронарной болезни сердца, болезни Рейно, перемежающейся хромоты, синдрома Шегрена, аритмии, гипертензии, миотонической мышечной дистрофии, ксеростомии, диабета типа II, гиперинсулинемии, преждевременных родов, облысения, рака и ослабления иммунитета.

31. Способ по п.30, где указанное расстройство центральной или периферической нервной системы включает мигрень, атаксию, болезнь Паркинсона, биполярные расстройства, тригеминальную невралгию, мышечную спастичность, расстройства настроения, опухоли головного мозга, психотические расстройства, миокимию, приступы, эпилепсию, потерю слуха и зрения, психоз, тревогу, депрессию, деменцию, недостаточность памяти и внимания, болезнь Альцгеймера, связанную с возрастом потерю памяти, недостаточную способность к обучению, травматическое повреждение головного мозга, дисменорею, нарколепсию и болезни двигательных нейронов.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-22 или 33-37 или комплекс по п.24 или 25.

33. Соединение по п.1, имеющее формулу



где

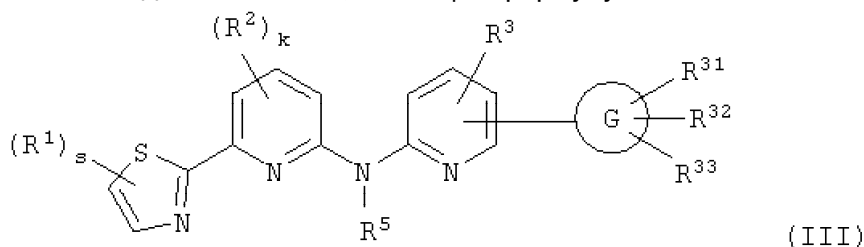
A представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиазинил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный бензимидазолил или замещенный или незамещенный пиазолил,

R<sup>5</sup> представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, -COR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> или -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, и

X представляет собой связь.

34. Соединение по п.1, где A представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил.

35. Соединение по п.1, имеющее формулу



где

G представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный циклогептил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный азепанил, замещенный или незамещенный пиперазинил, замещенный или

незамещенный морфолино, замещенный или незамещенный тиоморфолино, замещенный или незамещенный тетрагидропиридинил, замещенный или незамещенный диазепанил, замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный тиенил, замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный триазилил, замещенный или незамещенный оксазолил, замещенный или незамещенный пиразолил, замещенный или незамещенный оксадиазолил, замещенный или незамещенный триадиазолил, замещенный или незамещенный триазилил, замещенный или незамещенный тетразолил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный пиримидинил или замещенный или незамещенный пиразинил;

$R^3$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил,  $-OR^6$  или галоген;

$R^5$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

$R^{31}$  и  $R^{32}$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный алкил,  $-OR^{311}$ ,  $-NR^{312}R^{313}$ ,  $-COR^{311}$ ,  $-COOR^{311}$ ,  $-CONR^{312}R^{313}$ ,  $-SO_2R^{311}$ ,  $-SO_2NR^{312}R^{313}$ , оксо,  $NO_2$ , пиано, имино или галоген;

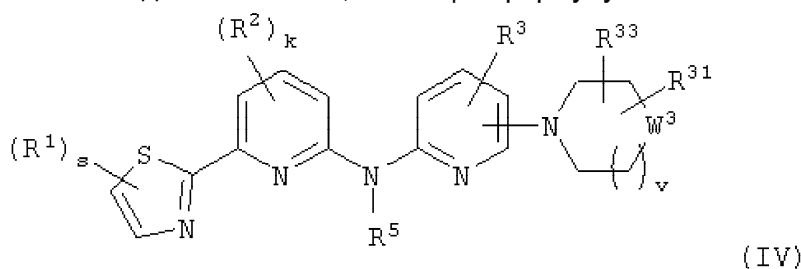
$R^{33}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{312}$  и  $R^{313}$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил,  $-COR^{314}$  или  $-SO_2R^{314}$ , где

$R^{314}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и

$R^{311}$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил.

36. Соединение по п.1, имеющее формулу



где

$W^3$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{32})-$  или  $-C(R^{34}R^{35})-$ ;

$v$  равен целому числу от 0 до 2;

$R^3$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил,  $-OR^6$  или галоген;

$R^5$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

$R^{31}$ ,  $R^{34}$  и  $R^{35}$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный алкил,  $-OR^{311}$ ,  $-NR^{312}R^{313}$ ,  $-COR^{311}$ ,  $-COOR^{311}$ ,  $-CONR^{312}R^{313}$ , оксо,  $-NO_2$ , циано, имино или галоген;

$R^{32}$  представляет собой H, алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный 3-7-членный циклоалкил, замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный

гетероарил,  $-OR^{311}$ ,  $-COR^{311}$ ,  $-COOR^{311}$ ,  $-CONR^{312}R^{313}$ ,  $-SO_2R^{311}$ ,  $-SO_2NR^{312}R^{313}$ , оксо,  $NO_2$ , циано, имино или галоген;

$R^{33}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{312}$  и  $R^{313}$  представляют собой, независимо, H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил,  $-COR^{314}$  или  $-SO_2R^{314}$ , где

$R^{314}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил; и

$R^{311}$  представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или

незамещенный арил.

37. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой

(6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)-(5-тиофен-3-илпиридин-2-ил)амин, (3-метокси-6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амин, (5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-(6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)амин, (3-метокси-6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-ил)амин, (3-метокси-6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)-(5-морфолин-4-ил-пиридин-2-ил)амин, (5-пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)-(6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)амин, 1-{6-[6-(5-хлортиазол-2-ил)пиридин-2-иламино]пиридин-3-ил}пирролидин-2-он, 4-метил-1-[6-(6-тиазол-2-илпиридин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-2-он, [6-(5-хлортиазол-2-ил)-3-метоксипиридин-2-ил]-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)амин, [5-(1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)пиридин-2-ил]-(6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)амин, 1-метил-4-[6-(6-тиазол-2-илпиридин-2-иламино)пиридин-3-ил]-[1,4]дiazепан-5-он, (3-метокси-6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)-(5-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)амин, (5-фенилпиридин-2-ил)-(6-тиазол-2-илпиридин-2-ил)амин, (5-бромпиридин-2-ил)-[6-(4-метилпиразол-1-ил)пиридин-2-ил]амин, (5-хлорпиридин-2-ил)-(6-пиразин-2-илпиридин-2-ил)амин, [5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-[6-(4-метилпиразол-1-ил)пиридин-2-ил]амин, 1-[6-(6-тиазол-2-илпиридин-2-иламино)пиридин-3-ил]пиперазин-2-он, 1-[6-(3-метокси-6-тиазол-2-илпиридин-2-иламино)пиридин-3-ил]пирролидин-2-он или [6-(5-хлортиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-6'-ил)амин.

RU 2006139933 A

RU 2006139933 A