



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2009113830/15, 10.10.2007**(30) Конвенционный приоритет:  
**10.10.2006 US 60/850,520**(43) Дата публикации заявки: **20.11.2010 Бюл. № 32**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **12.05.2009**(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/021626 (10.10.2007)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2008/063300 (29.05.2008)**

Адрес для переписки:  
**190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,  
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.  
М.И.Ниловой**

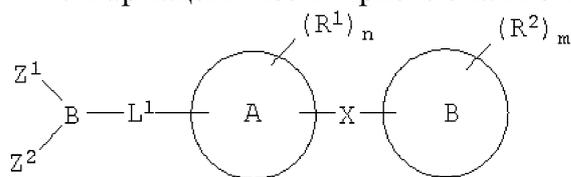
(71) Заявитель(и):

**ИНФИНИТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АДАМС Джулиан (US),  
БЕНК Марк Л. (US),  
КАСТРО Альфредо С. (US),  
ЭВАНС Кэтрин А. (US),  
ГРЕНИЕР Льюис (US),  
ГРОГАН Майкл Дж. (US),  
ЛЬЮ Тао (US),  
СНАЙДЕР Даниэль А. (US),  
ТИБИТС Томас Т. (US)**(54) **ИНГИБИТОРЫ ГИДРОЛАЗ АМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ**(57) **Формула изобретения**

1. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы III,



(III)

или фармацевтически приемлемую форму указанного соединения и  
фармацевтически приемлемый наполнитель;

где (i)  $Z^1$  представляет собой -OR и  $Z^2$  представляет собой -OR, возможно  
содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$   
арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

(ii)  $Z^1$  и  $Z^2$  совместно образуют 5-8-членное кольцо, содержащее по меньшей мере  
один атом O, непосредственно присоединенный к B, при этом указанное кольцо  
состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных  
гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O; или

(iii)  $Z^1$  представляет собой -OR, а  $Z^2$  и Кольцо A совместно образуют возможно

содержащее заместители 5-7-членное кольцо, при этом указанное кольцо состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

каждый R представляет собой водород или возможно содержащую заместители C<sub>1-6</sub> алифатическую, C<sub>1-6</sub> гетероалифатическую, C<sub>6-12</sub> арильную, или C<sub>6-12</sub> гетероарильную группу;

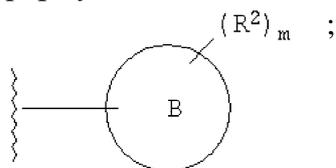
L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, или возможно содержащий заместители линейный или разветвленный C<sub>1-6</sub> алкиленовый или C<sub>2-6</sub> алкениленовый фрагмент;

кольцо A представляет собой содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую C<sub>5-8</sub> моноциклическую, C<sub>6-10</sub> бициклическую или C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O, при этом кольцо A содержит в качестве заместителя по меньшей мере один атом фтора;

X представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C<sub>1-6</sub> углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более -O-, -N=N-, -NR'-, -(C=NR')-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или возможно замещенный фениленовый фрагмент;

каждый R' представляет собой водород, -C(O)R, подходящую аминозащитную группу или возможно содержащую заместители C<sub>1-6</sub> алифатическую, C<sub>1-6</sub> гетероалифатическую, C<sub>6-12</sub> арильную или C<sub>6-12</sub> гетероарильную группу;

R<sup>A</sup> представляет собой (i) водород, галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -CHO, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R, или -N(R')<sub>2</sub>; или (ii) кольцо B формулы:



при этом кольцо B представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую C<sub>5-8</sub> моноциклическую, C<sub>6-10</sub> бициклическую или C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, S и O;

R<sup>1</sup> в каждом случае представляет собой независимо галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -CHO, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R, -N(R')<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub> или возможно содержащую заместители C<sub>1-8</sub> алифатическую группу;

R<sup>2</sup> в каждом случае представляет собой независимо галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R, -N(R')<sub>2</sub>, возможно содержащую заместители C<sub>1-8</sub> алифатическую или C<sub>6-12</sub> арильную группу; и

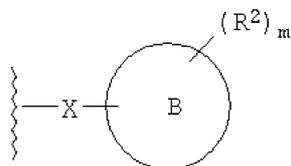
n и m в каждом случае представляют собой независимо целое число от 0 до 10 включительно;

при условии, что в случае, когда X представляет собой -NHCH<sub>2</sub>-, заместитель фтор в кольце A находится в орто-положении по отношению к атому бора (B).

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что как кольцо A, так и кольцо B являются ароматическими.

3. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что как кольцо A, так и кольцо B представляют собой фенил.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что кольцо A представляет собой фенил, а группа



присоединена к кольцу А в пара-положении по отношению к атому бора (В).

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что X представляет собой ковалентную связь.

6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более

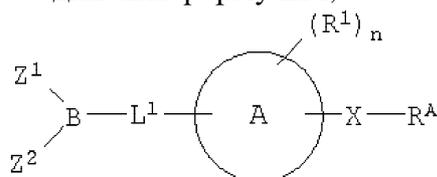
-O-, -N=N-, -NR'-,

-(C=NR')-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или возможно замещенный фениленовый фрагмент.

7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более -O-.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно метиленовое звено в составе X замещено на -O-.

9. Способ лечения опосредованного ГАЖК заболевания, расстройства или патологического состояния путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I,



(I)

фармацевтически приемлемой формы указанного соединения или фармацевтически приемлемой композиции на основе указанного соединения, нуждающемуся в этом пациенту;

где (i)  $Z^1$  представляет собой -OR и  $Z^2$  представляет собой -OR, возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

(ii)  $Z^1$  и  $Z^2$  вместе образуют 5-8-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один атом O, непосредственно присоединенный к B, при этом указанное кольцо состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O; или

(iii)  $Z^1$  представляет собой -OR и  $Z^2$  и кольцо A вместе образуют возможно содержащее заместители 5-7-членное кольцо, при этом указанное кольцо состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

каждый R представляет собой водород или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

$L^1$  представляет собой ковалентную связь, или возможно содержащую заместители прямую или разветвленную молекулу  $C_{1-6}$  алкилена или  $C_{2-6}$  алкенилена;

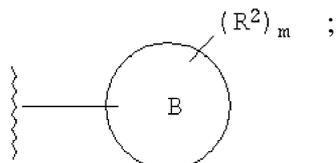
кольцо A представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную,

частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

X представляет собой ковалентную связь или двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более -O-, -N=N-, -NR'-, -(C=NR')-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или возможно замещенный фениленовый фрагмент;

каждый R' представляет собой водород, -C(O)R, подходящую аминозащитную группу, или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

R<sup>A</sup> представляет собой (i) водород, галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -CHO, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R или -N(R')<sub>2</sub>; или (ii) кольцо B формулы:



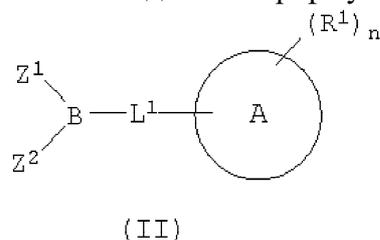
при этом кольцо B представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R<sup>1</sup> в каждом случае представляет собой независимо галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -CHO, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R, -N(R')<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, или возможно содержащую заместители  $C_{1-8}$  алифатическую группу;

R<sup>2</sup> в каждом случае представляет собой независимо галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N<sub>2</sub>R, -N(R')<sub>2</sub>, возможно содержащую заместители  $C_{1-8}$  алифатическую или  $C_{6-12}$  арильную группу; и

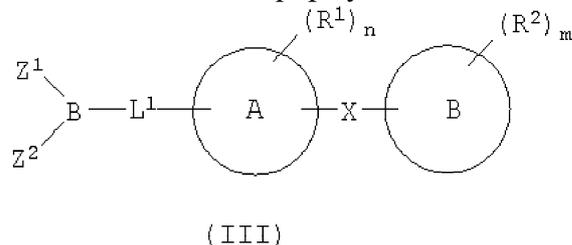
n и m в каждом случае представляют собой независимо целое число от 0 до 10 включительно.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы II:



фармацевтически приемлемую форму указанного соединения или фармацевтически приемлемую композицию на основе указанного соединения.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы III:



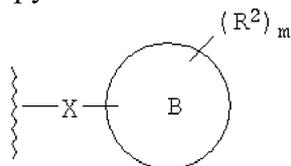
фармацевтически приемлемую форму указанного соединения или фармацевтически приемлемую композицию на основе указанного соединения.

12. Способ по п.9, отличающийся тем, что как кольцо А, так и кольцо В являются ароматическими.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что как кольцо А, так и кольцо В представляют собой фенил.

14. Способ по п.9, отличающийся тем, что кольцо А представляет собой фенил, и по меньшей мере одна  $R^1$  группа представляет собой фтор, находящийся в орто-положении по отношению к атому бора.

15. Способ по п.9, отличающийся тем, что кольцо А представляет собой фенил, а группа



присоединена к кольцу А в пара-положении по отношению к атому бора (В).

16. Способ по п.9, отличающийся тем, что X представляет собой ковалентную связь.

17. Способ по п.9, отличающийся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более -O-, -N=N-, -NR'-, -(C=NR')-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или возможно замещенный фениленовый фрагмент.

18. Способ по п.9, отличающийся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более -O-.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что X представляет собой двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, где одно метиленовое звено в составе X замещено на -O-.

20. Способ по п.9, отличающийся тем, что опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой болезненный синдром, заболевание и/или расстройство, воспалительное расстройство, иммунное расстройство, депрессию, тревожность, расстройство сна, пищевого поведения, нарушение движений, глаукому, нарушение нейрозащиты или сердечно-сосудистое заболевание.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что болезненный синдром, заболевание и/или расстройство выбрано из невропатической боли, центральной боли, деафферентационной боли, хронической боли, возбуждения ноцицептивных рецепторов, острой боли, невоспалительной боли, воспалительной боли, боли, связанной с раком, предоперационной боли, артритической боли, люмбосакральной боли, скелетно-мышечной боли, головной боли, мигрени, мышечной боли, боли нижнего отдела спины и шеи и зубной боли.

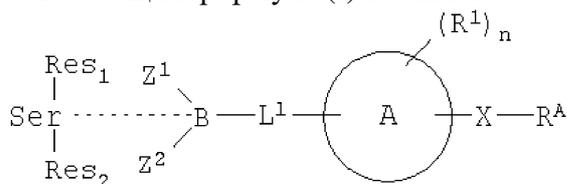
22. Способ по п.21, отличающийся тем, что болезненный синдром, заболевание и/или расстройство представляет собой невропатическую боль.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что воспалительное расстройство представляет собой воспаление, характеризуемое одним или более признаками боли от образования токсичных веществ и стимуляции нервов; воспаление, характеризуемое жаром от вазодилатации; воспаление, характеризуемое покраснением от вазодилатации и усиленного кровотока; воспаление, характеризуемое опуханием от избыточного притока или ограниченного оттока жидкости; воспаление, характеризуемое потерей функции; воспаление, влияющее на кровеносные сосуды; воспаление, влияющее на суставы; воспаление, влияющее на желудочно-кишечный

тракт; воспаление, влияющее на кожу; воспаление, влияющее на множество органов и тканей; воспаление, связанное с сосудистыми заболеваниями; воспаление, связанное с мигреновой головной болью; воспаление, связанное с тензионной головной болью; воспаление, связанное с псориазом, синдромом раздраженного кишечника, узелковым периартериитом, тиреоидитом, апластической анемией, болезнью Ходжкина, склеродомой, ревматической атакой, диабетом I типа, миастенией gravis, саркоидозом, нефротическим синдромом, синдромом Бехчета, полимиозитом, гингивитом, гиперчувствительностью, конъюнктивитом, множественным склерозом и ишемией; нейровоспаление, связанное с мозговыми расстройствами; хроническое воспаление, связанное с радиационным поражением черепа; острые воспалительные состояния и хронические воспалительные состояния; воспаление, связанное с травмой и невоспалительной миалгией; острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, рассеянное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гноящееся, склеродирующее, серопластическое, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное воспаление.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что воспалительное расстройство представляет собой воспаление, связанное с псориазом или синдромом раздраженного кишечника.

25. Комплекс, содержащий соединение, связанное с сериновым остатком белка, отвечающий формуле (I)-комплекс:



(I) - комплекс

где  $Z^1$  и  $Z^2$  представляют собой -ОН;

$L^1$  представляет собой ковалентную связь, или возможно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкиленовый или  $C_{2-6}$  алкениленовый фрагмент;

кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

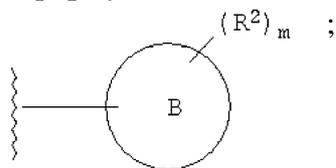
X представляет собой ковалентную связь или двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть замещены на -O-, -N=N-, -NR'-, -(C=NR')-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или возможно замещенный фениленовый фрагмент;

каждый R' представляет собой водород, -C(O)R, подходящую аминозащитную группу или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

каждый R представляет собой водород или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

$R^A$  представляет собой (i) водород, галоген, -OR, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NC,

$-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{N}_2\text{R}$ , или  $-\text{N}(\text{R}')_2$ ; или (ii) кольцо В формулы:



при этом кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $\text{C}_{5-8}$  моноциклическую,  $\text{C}_{6-10}$  бициклическую или  $\text{C}_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

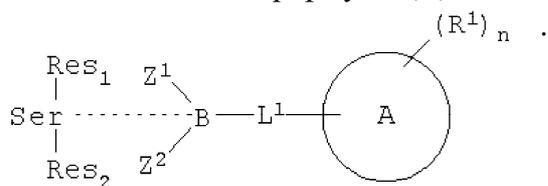
$\text{R}^1$  в каждом случае представляет собой независимо галоген,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{N}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{B}(\text{OH}_2)$ , или возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-8}$  алифатическую группу;

$\text{R}^2$  в каждом случае представляет собой независимо галоген,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NC}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{N}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}')_2$ , возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-8}$  алифатическую или  $\text{C}_{6-12}$  арильную группу;

n и m в каждом случае представляют собой независимо целое число от 0 до 10 включительно;

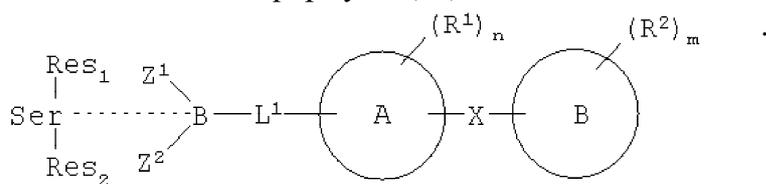
и где  $\text{Res}_1$ -Ser- $\text{Res}_2$  представляет собой белок от примерно 400 до примерно 600 остатков в длину; а Ser представляет собой сериновый остаток  $\text{Ser}_{241}$  в составе ГАЖК.

26. Комплекс по п.25, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (II)-комплекс:



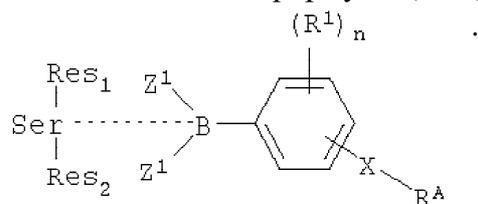
(II) -комплекс

27. Комплекс по п.25, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (III)-комплекс:



(III) -комплекс

28. Комплекс по п.25, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (III-a)-комплекс:



(III-a) -комплекс