

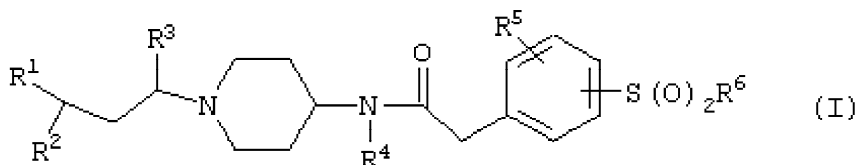


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2004112781/04, 12.11.2002**(30) Приоритет: **15.11.2001 SE 0103819-9**(43) Дата публикации заявки: **10.10.2005 Бюл. № 28**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **15.06.2004**(86) Заявка РСТ:
SE 02/02054 (12.11.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/042177 (22.05.2003)Адрес для переписки:
**193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову, рег. N 0009**(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)(72) Автор(ы):
**КАММИНГ Джон (GB),
ТАККЕР Хауард (GB)**(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ХЕМОКИНОВ (В ЧАСТНОСТИ CCR5)**

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



где R¹ представляет собой фенил [пара-замещенный галогеном, гидроксильной, нитро-, S(O)_k(C₁₋₆алкил), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₆алкил), S(O)₂N(C₁₋₆алкил)₂, циано, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆алкокси, NH₂, NH(C₁₋₆алкил), N(C₁₋₆алкил)₂, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₆алкил), C(O)N(C₁₋₆алкил)₂, C(O)[N-присоединенный гетероцикл], CO₂H, CO₂(C₁₋₆алкил), NHC(O)(C₁₋₆алкил), NHC(O)O(C₁₋₆алкил), NHS(O)₂(C₁₋₆алкил), C(O)(C₁₋₆алкил), CF₃, OCF₃, фенилом, гетероарилем, группировками (C₁₋₄алкил)фенил, (C₁₋₄алкил)гетероарил, NHC(O)фенил, NHC(O)гетероарил, NHC(O)(C₁₋₄алкил)фенил, NHC(O)(C₁₋₄алкил)гетероарил, NHS(O)₂фенил, NHS(O)₂гетероарил, NHS(O)₂(C₁₋₄алкил)фенил, NHS(O)₂(C₁₋₄алкил)гетероарил, NHC(O)NH(C₁₋₆алкил), NHC(O)NH(C₃₋₇циклоалкил), NHC(O)NHфенил, NHC(O)NHгетероарил, NHC(O)NH(C₁₋₄алкил)фенил или NHC(O)NH(C₁₋₄алкил)гетероарил, где вышеуказанные фенильные и гетероарильные группы возможно замещены галогеном, гидроксильной, нитро-, S(O)_k(C₁₋₄алкил), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄алкил), S(O)₂N(C₁₋₄алкил)₂, циано, C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкокси, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄алкил), C(O)N(C₁₋₄алкил)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), NHC(O)(C₁₋₄алкил), NHS(O)₂(C₁₋₄алкил), C(O)(C₁₋₄алкил), CF₃ или OCF₃];

R^2 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкокси, $S(O)_n(C_{1-4}алкил)$, нитро, циано или CF_3 ;

R^3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой этил, аллил или циклопропил;

R^5 представляет собой водород, галогеном, гидроксильной, нитро, $S(O)_m(C_{1-4}алкил)$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}алкил)$, $S(O)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, циано, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $C(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $NHC(O)(C_{1-4}алкил)$, $NHS(O)_2(C_{1-4}алкил)$, $C(O)(C_{1-4}алкил)$, CF_3 или OCF_3 ;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил;

k , m и n независимо равны 0, 1 или 2;

либо его фармацевтически приемлемая соль или их сольват;

при условии, что:

когда R^3 и R^5 оба представляют собой водород, R^4 представляет собой этил, R^6 представляет собой пара- $(S(O)_2CH_3)$ и R^2 представляет собой незамещенный фенил, тогда R^1 не представляет собой пара-метокси-фенил, пара-метил-фенил, паратрифторметил-фенил или 3,4-дихлорфенил;

когда R^3 и R^5 оба представляют собой водород, R^4 представляет собой этил, R^6 представляет собой пара- $(S(O)_2CH_3)$ и R^2 представляет собой незамещенный фенил, пиридин-2-ил или пиридин-4-ил, тогда R^1 не представляет собой пара-хлор-фенил; и

когда R^3 и R^5 оба представляют собой водород, R^6 представляет собой пара- $(S(O)_2CH_3)$ и R^2 представляет собой мета-хлор-фенил, незамещенный фенил или тиафен-3-ил, тогда R^1 не представляет собой пара-фтор-фенил.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил [пара-замещенный галогеном, $S(O)_k(C_{1-6}алкил)$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-6}алкил)$, $S(O)_2N(C_{1-6}алкил)_2$, циано, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$, $CO_2(C_{1-6}алкил)$, $NHC(O)(C_{1-6}алкил)$, $NHC(O)O(C_{1-6}алкил)$, $NHS(O)_2(C_{1-6}алкил)$, группировками $NHC(O)$ фенил, $NHC(O)$ гетероарил, $NHC(O)(C_{1-4}алкил)$ фенил, $NHC(O)(C_{1-4}алкил)$ гетероарил, $NHS(O)_2$ фенил, $NHS(O)_2$ гетероарил, $NHS(O)_2(C_{1-4}алкил)$ фенил, $NHS(O)_2(C_{1-4}алкил)$ гетероарил, $NHC(O)NH(C_{1-6}алкил)$, $NHC(O)NH(C_{3-7}циклоалкил)$, $NHC(O)NH$ фенил, $NHC(O)NH$ гетероарил, $NHC(O)NH(C_{1-4}алкил)$ фенил или $NHC(O)NH(C_{1-4}алкил)$ гетероарил, где вышеуказанные фенильные и гетероарильные группы возможно замещены галогеном, гидроксильной, нитро, $S(O)_k(C_{1-4}алкил)$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}алкил)$, $S(O)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, циано, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкокси, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}алкил)$, $C(O)N(C_{1-4}алкил)_2$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $NHC(O)(C_{1-4}алкил)$, $NHS(O)_2(C_{1-4}алкил)$, $C(O)(C_{1-4}алкил)$, CF_3 или OCF_3]; и k равно 2.

3. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой фенил, моно-фторфенил, дифторфенил, моно-хлорфенил или моно- $(C_{1-4}алкокси)$ фенил.

4. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой водород.

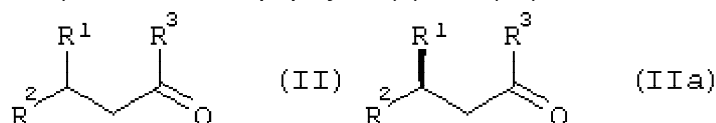
5. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой этил.

6. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой водород, галогеном, гидроксильной, нитро, циано, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CF_3 или OCF_3 .

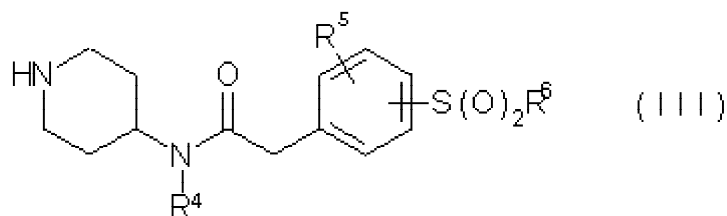
7. Соединение по п.1, где R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, и где группа $S(O)_2R^6$ в формуле (I) находится в пара-положении относительно остальной части структуры формулы (I).

8. Способ получения соединения по п.1, при котором:

а) соединение формулы (II) или (IIa):

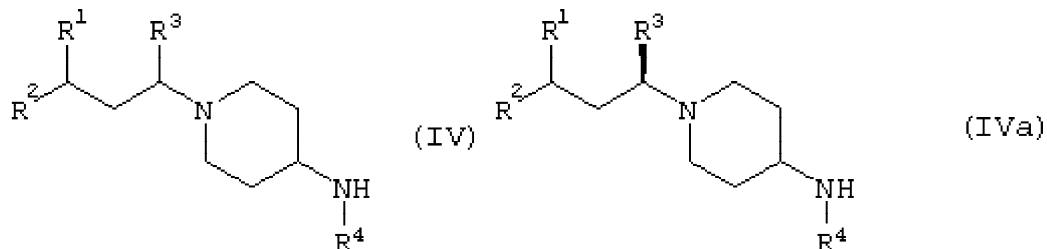


подвергают восстановительному аминированию соединением формулы (III):

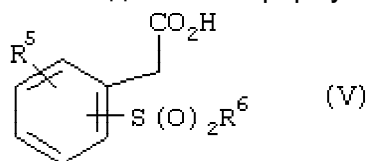


в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (где Ac представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) и уксусной кислоты, в подходящем растворителе при комнатной температуре или

б) осуществляют сочетание соединения формулы (IV) или (IVa):



с соединением формулы (V):



в присутствии подходящего агента сочетания, в присутствии подходящего основания, в подходящем растворителе и при комнатной температуре (например 10-30°C).

9. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по п.1, либо его фармацевтически приемлемую соль, либо их сольват и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.

10. Соединение по п.1, либо его фармацевтически приемлемая соль, либо их сольват для применения в качестве лекарства.

11. Соединение по п.1, либо его фармацевтически приемлемая соль, либо их сольват в производстве лекарства для применения в терапии.

12. Способ лечения опосредованного CCR5 болезненного состояния, при котором пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по п.1.