



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008145708/04, 19.04.2007

(30) Конвенционный приоритет:  
21.04.2006 GB 0607944.6

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2010 Бюл. № 15

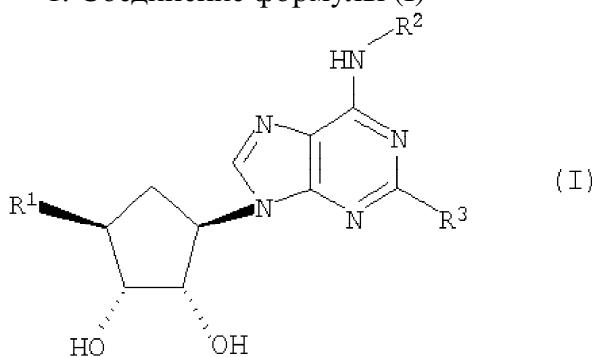
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 21.11.2008(86) Заявка РСТ:  
EP 2007/053847 (19.04.2007)(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/147659 (27.12.2007)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.п.ов.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
ФЭРХЁРСТ Робин Алек (GB),  
ТЕЙЛОР Роджер Джон (GB)(54) АГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА A<sub>3</sub>

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы (I)



в свободной форме или форме соли, в которой

R<sup>1</sup> обозначает связанную с N 3-12-членную гетероциклическую группу, которая содержит от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержит от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из кислорода и серы, указанная группа необязательно может быть замещена оксогруппой, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксигруппой, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилом, R<sup>1a</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилом, необязательно замещенным OH, или

R<sup>1</sup> обозначает -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилкарбонил, необязательно замещенный OH, -NH-C<sub>3</sub>-

RU 2008145708 A

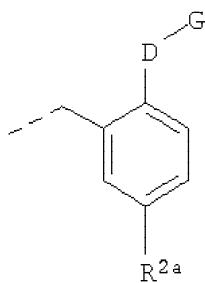
RU 2008145708 A

$C_8$ циклоалкилкарбонилом,  $-NH-SO_2-C_1-C_8$ алкилом,  $-NH-C_7-$

$C_{14}$ аралкилкарбонилом,  $-NH-C(=O)-3-12$ -членной гетероциклической группой,  $-NH-C(=O)-C_6-C_{10}$ арилом или  $-NH-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_8$ алкилом, необязательно замещенным  $R^{1a}$ , где  $R^{1a}$  обозначает 3-12-членную гетероциклическую группу, которая содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород или серу, указанное 3-12-членное гетероциклическое кольцо необязательно может быть замещено галогеном, цианогруппой, оксогруппой,  $OH$ , карбоксигруппой, аминогруппой, нитрогруппой,  $C_1-C_8$ алкилом,  $C_1-C_8$ алкилсульфонилом, аминокарбонилом,  $C_1-C_8$ алкилкарбонилом или  $C_1-C_8$ алкоксигруппой, необязательно замещенной аминокарбонилом;

$R^2$  выбран из группы, включающей  $C_1-C_8$ алкил,  $R$ - и  $S$ -1-фенилэтил, незамещенную бензильную группу и фенилэтильную или бензильную группу, замещенную в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1-C_8$ алкил, аминогруппу, галоген,  $C_1-C_8$ алкоалкил, нитрогруппу,  $OH$ , ацетамидогруппу,  $C_1-C_8$ алкоксигруппу и сульфогруппу, или

$R^2$  обозначает



где  $R^{2a}$  обозначает галоген, трифторметил, цианогруппу,  $C_1-C_8$ алкил,  $C_1-C_8$ алкилоксигруппу, этенил или этинил;

$D$  обозначает оксигруппу, тиогруппу,  $NH$ ,  $C_1-C_8$ алкилоксигруппу,  $C_1-C_8$ алкилтиогруппу или  $-CO$ -алкиламиногруппу; и

$G$  обозначает частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическое кольцо, состоящее из двух слитых частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 3-6-членных колец, выбранных независимо друг от друга, которые необязательно содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода; где  $G$  необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо друг от друга выбранными из галогена,  $C_1-C_8$ алкила, трифторметила, трифторметоксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы,  $C_3-C_{10}$ циклоалкила, гидроксигруппы и  $C_1-C_8$ алкоксигруппы, или

$G$  обозначает цианогруппу,  $C_1-C_8$ алкоксикарбонил,  $C_3-C_{10}$ циклоалкоксикарбонил,  $C(O)NR^4R^5$ ,  $C(S)NR^4R^5$ ,  $C(NH)NR^4NR^5$ ,  $C(N(C_1-C_3)алкил)NR^4R^5$  или  $C(N(C_3-C_{10})циклоалкил)NR^4R^5$ ;

$R^3$  выбран из  $H$ , галогена,  $C_1-C_8$ алкила, необязательно замещенного галогеном или  $OH$ ,  $C_1-C_8$ алкоксигруппы, аминогруппы,  $C_1-C_8$ алкиламиногруппы,  $C_2-C_{10}$ алкенов,  $C_2-C_{10}$ алкинов, необязательно замещенных  $C_1-C_8$ алкилом, арилом, необязательно замещенным  $C_1-C_8$ алкилом или  $OH$ , тиогруппы и  $C_1-C_8$ алкилтиогруппы;

$R^4$  обозначает связь,  $H$ ,  $C_1-C_{10}$ алкил, гидроксигруппу,  $C_1-C_{10}$ алкоксигруппу,  $C_3-C_{10}$ циклоалкоксигруппу или частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно связанное через  $C_1-C_8$ алкил, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо друг от друга

выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическое кольцо, или бициклическое кольцо с необязательным C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-мостиком, необязательно связанным через C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, указанное бициклическое кольцо или соединенное мостиком бициклическое кольцо необязательно содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из азота, серы и кислорода, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигруппа, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкоксигруппа или R<sup>4</sup> кольцо(а) необязательно замещено(ы) одним, двумя или тремя заместителями, независимо друг от друга выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, трифторметила, нитрогруппы, цианогруппы, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкила, OH и C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксигруппы;

R<sup>5</sup> обозначает связь, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют полностью насыщенное или частично ненасыщенное 4-9-членное кольцо, указанное кольцо, необязательно соединенное мостиком, необязательно содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из кислорода, серы и азота, указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбранными из оксогруппы, гидроксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, аминогруппы, моно-N- или ди-N,N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкиламинокарбонила, моно-N- или ди-N,N-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкиламинокарбонила, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил-N-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкиламинокарбонила, моно-N- или ди-N,N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкиламиногруппы, моно-N- или ди-N,N-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкиламина, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил-N-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкиламииногруппы, формиламиногруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилкарбониламиногруппы, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкилкарбониламиногруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбониламиногруппы, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбонил-N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкиламииногруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>сульфамоила, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилсульфониламиногруппы, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкилсульфониламиногруппы или частично насыщенного, полностью насыщенного или полностью ненасыщенного 5-8-членного кольца, необязательно связанного через C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, которые независимо друг от друга выбраны из кислорода, серы и азота, или бициклическое кольцо, состоящее из двух слитых частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 3-6-членных колец, которые независимо друг от друга необязательно связаны через C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, необязательно содержащий от 1 до 4 гетероатомов, которые независимо друг от друга выбраны из азот, серы и кислорода, и необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбранными из галогена, трифторметила, трифторметоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксигруппы.

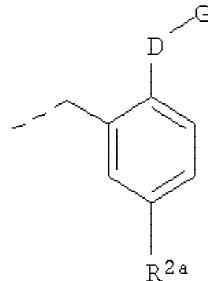
2. Соединение по п.1, в котором

R<sup>1</sup> обозначает связанную с N 3-12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, или

R<sup>1</sup> обозначает -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилкарбонил;

R<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил или бензил, необязательно замещенный галогеном, или

R<sup>2</sup> обозначает



где  $R^{2a}$  обозначает галоген, трифторметил, цианогруппу,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппу, этенил или этинил;

$D$  обозначает оксигруппу, тиогруппу,  $NH$ ,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппу,  $C_1$ - $C_8$ алкилтиогруппу или  $-CO$ -алкиламиногруппу; и

$G$  обозначает частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из кислорода, серы и азота, или бициклическое кольцо, содержащее два слитых частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 3-6-членных кольца, выбранных независимо друг от друга, которые необязательно содержат от 1 до 4 гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из азота, серы и кислорода; где  $G$  необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо друг от друга выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_8$ алкила; и

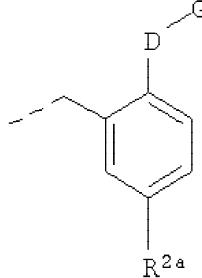
$R^3$  выбран из  $H$ , галогена,  $C_1$ - $C_8$ алкила, необязательно замещенного галогеном или  $OH$ ,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппы, аминогруппы,  $C_1$ - $C_8$ алкиламиногруппы,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенов,  $C_2$ - $C_{10}$ алкинов, необязательно замещенных  $C_1$ - $C_8$ алкилом,  $C_6$ - $C_{10}$ арилом, необязательно замещенным  $C_1$ - $C_8$ алкилом, или  $OH$ , тиогруппы и  $C_1$ - $C_8$ алкилтиогруппы.

3. Соединение по п.1, в котором

$R^1$  обозначает 5-12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, или

$R^1$  обозначает  $-NH-C_1-C_8$ алкилкарбонил;

$R^2$  обозначает



где  $R^{2a}$  обозначает галоген;

$D$  обозначает  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппу; и

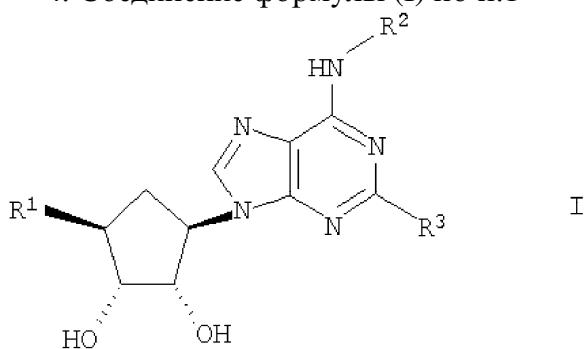
$G$  обозначает 5-членную гетероциклическую группу, замещенную метильной группой, или

$R^2$  обозначает бензил, замещенный галогеном, или

$R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_8$ алкил; и

$R^3$  обозначает  $H$ , галоген или  $C_2$ - $C_{10}$ алкины, необязательно замещенные  $C_1$ - $C_8$ алкилом.

4. Соединение формулы (I) по п.1



в котором  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  обозначают

$R^1$	$R^2$	$R^3$
		Cl
		Cl
	CH <sub>3</sub>	
		H
		H

RU 2008145708 A

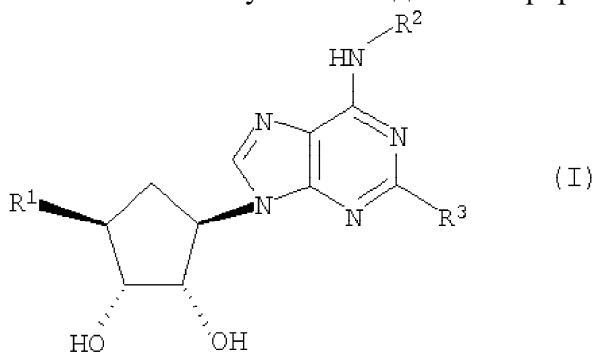
5. Соединение по одному из пп.1-4, предназначенное для применения в качестве фармацевтического средства.

6. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по одному из пп.1-4.

7. Применение соединения по одному из пп.1-4 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения состояния, опосредуемого активацией аденоzinового  $A_3$ -рецептора.

8. Применение соединения по п.7, в котором указанное состояние, опосредуемое активацией аденоzinового  $A_3$ -рецептора, представляет собой ревматоидный артрит.

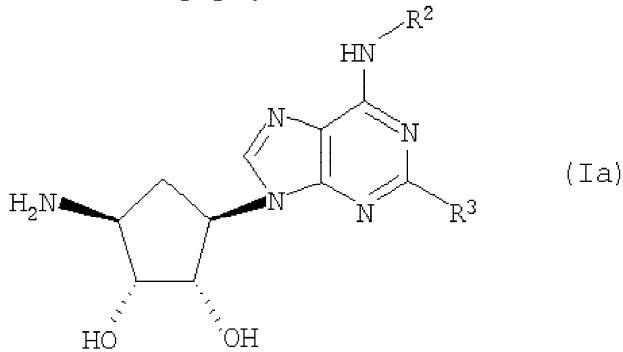
9. Способ получения соединений формулы (I)



в которых  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения, заключающийся в том, что

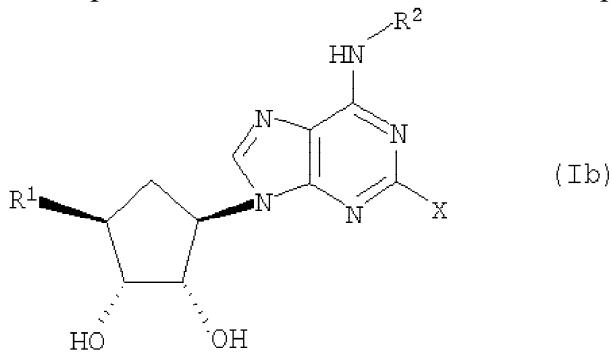
RU 2008145708 A

(I) (A) для получения соединений формулы (I) подвергают взаимодействию соединение формулы (Ia)



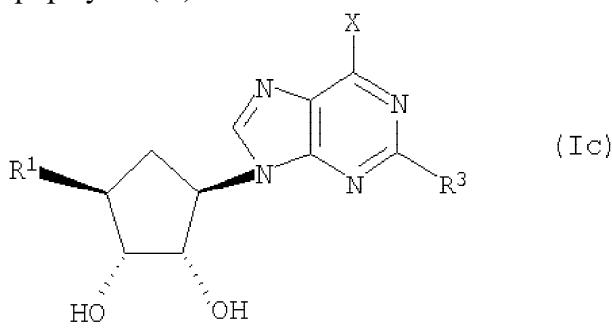
в которой  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения, с ацетилхлоридом в присутствии основания;

(Б) для получения соединений формулы (I), в которой  $R^3$  обозначает  $C_2$ - $C_8$ алкинил, подвергают взаимодействию соединение формулы (Ib)



в котором  $X$  обозначает уходящую группу, с соединением формулы  $H-C\equiv R$ , в которой  $R$  может обозначать  $C_1$ - $C_6$ алкил;

(В) для получения соединений формулы (I), подвергают взаимодействию соединение формулы (Ic)



в которой  $R^1$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения; и

$X$  обозначает уходящую группу, с соединением формулы  $H_2N-R^2$ , в которой  $R^2$  имеет указанные выше значения, в присутствии основания; и

(II) выделяют образовавшееся соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.