



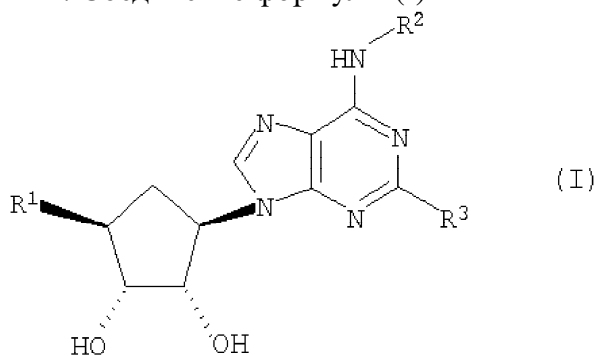
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(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.пов.  
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

$R^1$  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 оксигруппой,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппой,  $C_6$ - $C_{10}$ арилом,  $R^{1a}$  или  $C_1$ - $C_8$ алкилом, необязательно замещенным OH, или

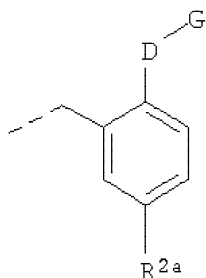
$R^1$  обозначает -NH- $C_1$ - $C_8$ алкилкарбонил, необязательно замещенный OH, -NH- $C_3$ -

С<sub>8</sub>циклоалкилкарбонил, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилом, -NH-С<sub>7</sub>-

С<sub>14</sub>аралкилкарбонил, -NH-C(=O)-3-12-членной гетероциклической группой, -NH-C(=O)-С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилом или -NH-C(=O)-C(=O)-NH-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилом, необязательно замещенным R<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> 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, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилсульфонилом, аминакарбонил, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилкарбонил или С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксигруппой, необязательно замещенной аминакарбонил;

R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>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 С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкил, аминогруппу, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>галоалкил, нитрогруппу, OH, ацетамидогруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксигруппу и сульфогруппу, или

R<sup>2</sup> обозначает



где R<sup>2a</sup> обозначает галоген, трифторметил, цианогруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилоксигруппу, этенил или этинил;

D обозначает оксигруппу, тиогруппу, NH, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилоксигруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>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, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкила, трифторметила, трифторметоксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкила, гидроксигруппы и С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксигруппы, или

G обозначает цианогруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбонил, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкоксикарбонил, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C(NH)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, C(N(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>)алкил)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или C(N(С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкил)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из H, галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном или OH, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксигруппы, аминогруппы, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкиламиногруппы, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкенов, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкинов, необязательно замещенных С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилом, арилом, необязательно замещенным С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилом или OH, тиогруппы и С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилтиогруппы;

R<sup>4</sup> обозначает связь, H, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкил, гидроксигруппу, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигруппу, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкоксигруппу или частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное 5-8-членное кольцо, необязательно связанное через С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>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  $C_1$ - $C_8$ -мостиком, необязательно связанным через  $C_1$ - $C_8$ 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  $C_1$ - $C_{10}$ алкил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигруппа,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкоксигруппа или  $R^4$  кольцо(а) необязательно замещено(ы) одним, двумя или тремя заместителями, независимо друг от друга выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_8$ алкила, трифторметила, нитрогруппы, цианогруппы,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкила, OH и  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппы;

$R^5$  обозначает связь, H,  $C_1$ - $C_8$ алкил или  $C_1$ - $C_{10}$ циклоалкил, или

$R^4$  и  $R^5$  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,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_8$ алкила, аминогруппы, моно-N- или ди-N,N- $C_1$ - $C_8$ алкиламинокарбонила, моно-N- или ди-N,N- $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкиламинокарбонила, N- $C_1$ - $C_8$ алкил-N- $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкиламинокарбонила, моно-N- или ди-N,N- $C_1$ - $C_8$ алкиламиногруппы, моно-N- или ди-N,N- $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкиламина, N- $C_1$ - $C_8$ алкил-N- $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкиламиногруппы, формиламиногруппы,  $C_1$ - $C_8$ алкилкарбониламиногруппы,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкилкарбониламиногруппы,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбониламиногруппы, N- $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбонил-N- $C_1$ - $C_8$ алкиламиногруппы,  $C_1$ - $C_8$ сульфамоила,  $C_1$ - $C_8$ алкилсульфониламиногруппы,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкилсульфониламиногруппы или частично насыщенного, полностью насыщенного или полностью ненасыщенного 5-8-членного кольца, необязательно связанного через  $C_1$ - $C_8$ 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  $C_1$ - $C_8$ 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,  $C_1$ - $C_8$ алкила или  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппы.

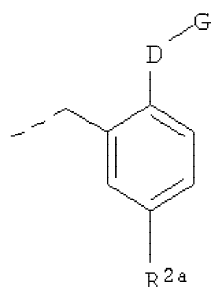
## 2. Соединение по п.1, в котором

$R^1$  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

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

$R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_8$ алкил или бензил, необязательно замещенный галогеном, или

$R^2$  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

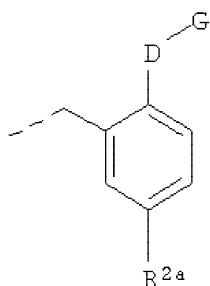
$R^3$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_8$ алкила, необязательно замещенного галогеном или OH,  $C_1$ - $C_8$ алкоксигруппы, аминогруппы,  $C_1$ - $C_8$ алкиламиногруппы,  $C_2$ - $C_{10}$ алкенов,  $C_2$ - $C_{10}$ алкинов, необязательно замещенных  $C_1$ - $C_8$ алкилом,  $C_6$ - $C_{10}$ арилом,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

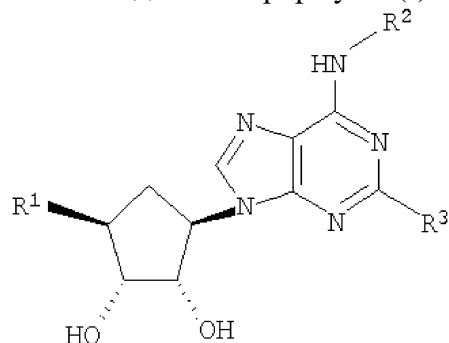
G обозначает 5-членную гетероциклическую группу, замещенную метильной группой, или

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

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

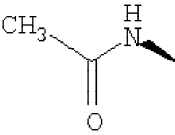
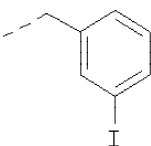
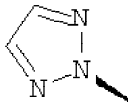
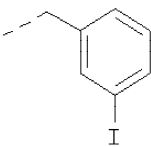
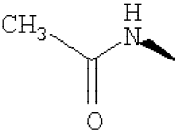
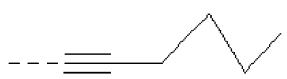
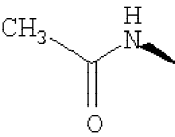
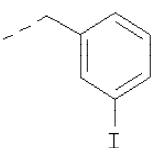
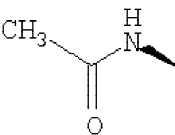
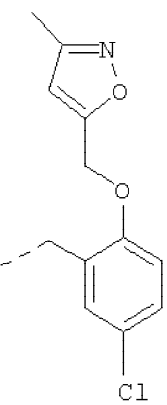
$R^3$  обозначает H, галоген или  $C_2$ - $C_{10}$ алкины, необязательно замещенные  $C_1$ - $C_8$ алкилом.

4. Соединение формулы (I) по п.1



I

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

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

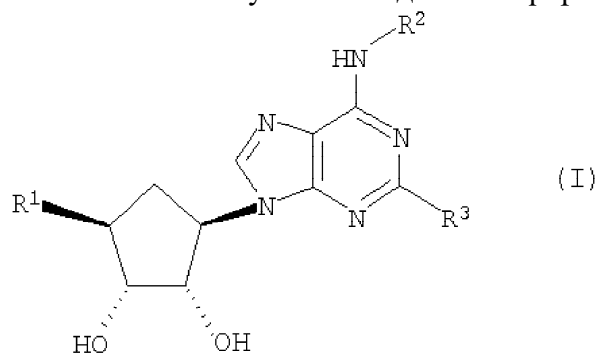
5. Соединение по одному из пп.1-4, предназначенное для применения в качестве фармацевтического средства.

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 аденозинового  $A_3$ -рецептора.

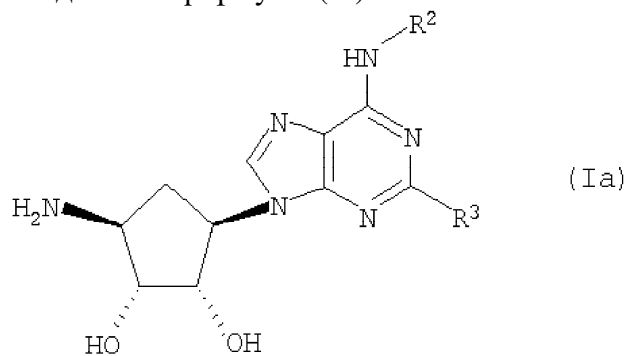
8. Применение соединения по п.7, в котором указанное состояние, опосредуемое активацией аденозинового  $A_3$ -рецептора, представляет собой ревматоидный артрит.

9. Способ получения соединений формулы (I)



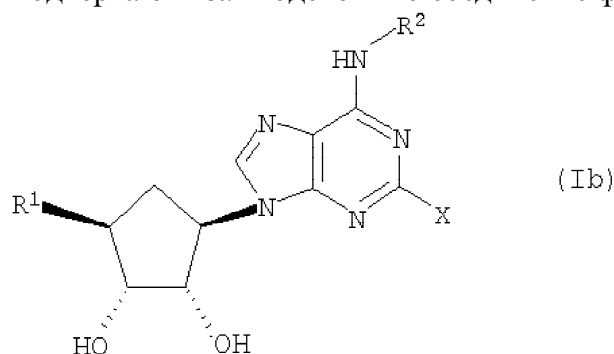
в которых  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения, заключающийся в том, что

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



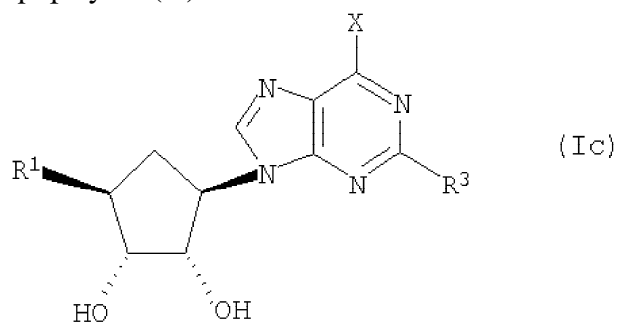
в которой  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения, с ацетилхлоридом в присутствии основания;

(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  $H-C\equiv C-R$ , 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.