



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006141832/04, 28.04.2005

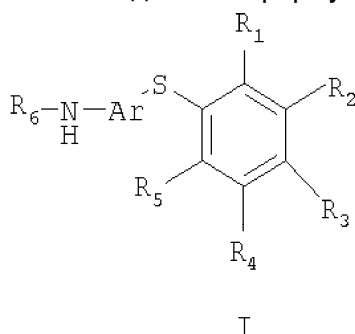
(30) Конвенционный приоритет:
28.04.2004 US 60/565,826
20.10.2004 US 60/620,316

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2008 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.11.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/014778 (28.04.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/105770 (10.11.2005)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
АЙКОС КОРПОРЕЙШН (US),
БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЧИН Донован (US),
ДЮРАН-РЕВИЙ Томас (US),
ФАРУ Франсин С. (US),
ФАУЛЕР Керри У. (US),
ГУКИАН Кевин (US),
ЯКОБСОН Ирина (US),
КАСАР Рамеш (US),
ПЕТТЕР Расселл К. (US),
СКОТТ Дэниел (US),
САУЭЛЛ Грегори К. (US),
ТОРСЕТТ Юджин (US),
ЙИН-ШИАНГ ЛИН Эдвард (US)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛФЕНИЛАМИНО-, АРИЛФЕНИЛАМИДО- И АРИЛФЕНИЛ (ПРОСТОЙ)
ЭФИРСУЛЬФИДОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства,

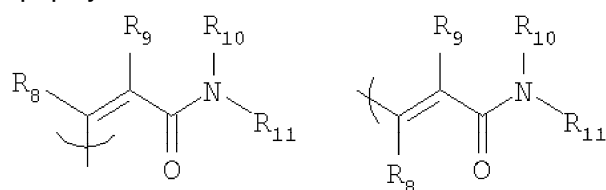
где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

где R₆ выбран из альдегида, алканоила, алкенила, алкенокси, алкокси, алкинила, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилкарбонила, арилокси, карбокси, циано,

сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, кетона, нитро, перфторалкила, замещенного алкила, замещенного карбоксиалкила, замещенного циклоалкила, замещенного гетероциклилалкила, сульфонила и сульфоната,

при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 и R_3 выбран из

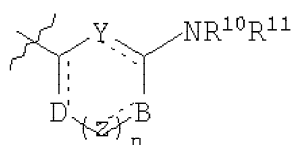
А. циннамидов, выбранных из цис-циннамида и транс-циннамида, представленных формулами



"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_8 и R_9 , каждый независимо, выбран из водорода, альдегида, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, амина, арила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

В. заместителей формулы IV:



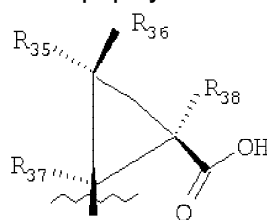
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ и $-NR^{34}-$;

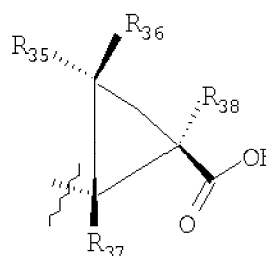
n равно целому числу от нуля до трех и

R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила, диалкиламинокарбонилалкила и карбоксиалкила; и

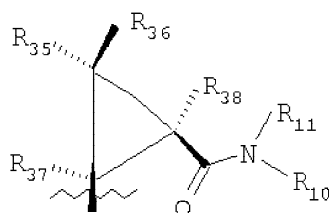
С. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамида и транс-циклопропанамида, представленных формулами



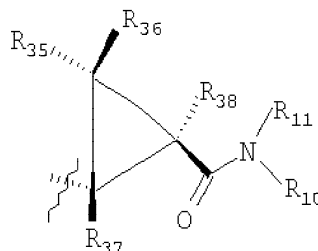
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"



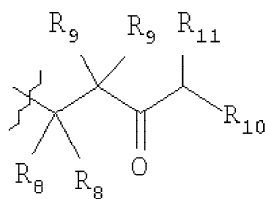
"цис-циклопропанамида"



"транс-циклопропанамида"

где R_{35} , R_{36} , R_{37} и R_{38} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, карбоксиалкила, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила и диалкиламинокарбонилалкила;

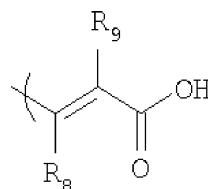
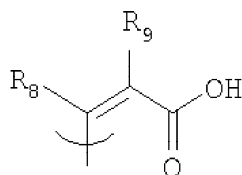
D. заместителей формулы VI:



VI

где R₈ и R₉ имеют значения, указанные выше; и

E. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота" "транс-коричная кислота"

где R₈ и R₉ имеют значения, указанные выше;

где R₁₀ и R₁₁, каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алканоила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, арила, аралкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфонила, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, или

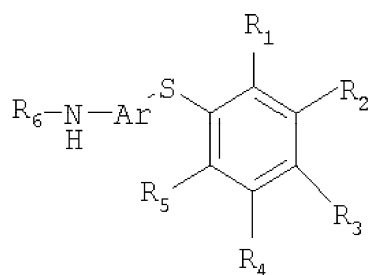
R₁₀ и R₁₁ взяты вместе с N с образованием гетероциклильной группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

где Ag выбран из арила и гетероарила, имеющего, по меньшей мере, один заместитель, независимо выбранный из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

где R₁ и R₂ и R₄ и R₅ могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R₃ выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше, и R₂ и R₃, R₃ и R₄ и R₄ и R₅ могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R₁ выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше,

при условии, что R₆ не является незамещенным алкилом, незамещенным насыщенным циклоалкилом, незамещенным карбоксиалкилом, где алкил связан с NH-группой исходного соединения, или незамещенным гетероциклилалкилом, где алкил связан с NH-группой исходного соединения.

2. Соединение формулы I:



I

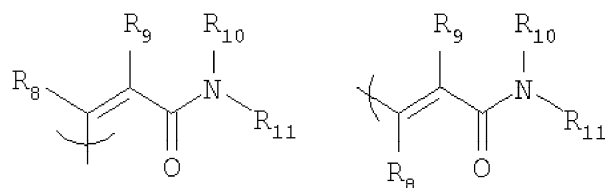
и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства,

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонил, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

где R_6 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, перфторалкила, сульфонил, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 и R_3 выбран из

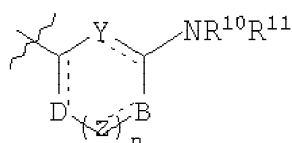
A. циннамидов, выбранных из цис-циннамида и транс-циннамида, представленных формулами



"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_8 и R_9 , каждый независимо, выбран из водорода, альдегида, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, арила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

B. заместителей формулы IV:



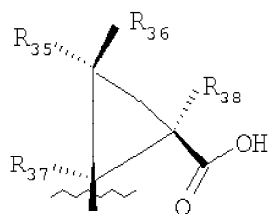
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ и $-NR^{34}-$;

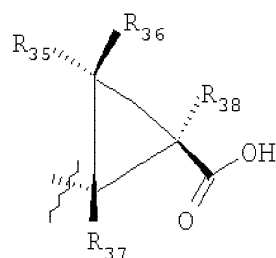
n равно целому числу от нуля до трех и

R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила, диалкиламинокарбонилалкила и карбоксиалкила;

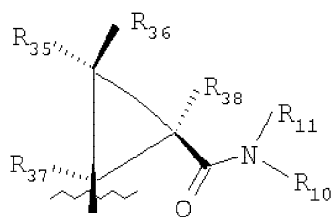
C. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамида и транс-циклопропанамида, представленных формулами



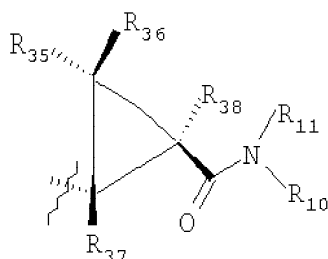
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"



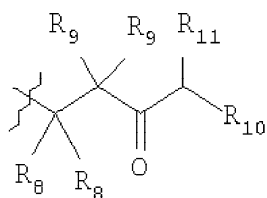
"цис-циклопропанамид"



"транс-циклопропанамид"

где R_{35} , R_{36} , R_{37} и R_{38} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, карбоксиалкила, гидроксильного алкила, моноалкиламинокарбонилалкила и диалкиламинокарбонилалкила;

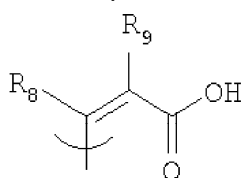
D. заместителей формулы VI:



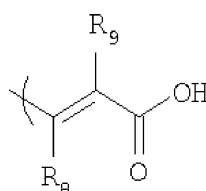
VI

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше; и

E. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота"



"транс-коричная кислота"

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше;

где R_{10} и R_{11} , каждый независимо, выбран из водорода, алканойла, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, арила, аралкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероцикла, гидрокси, кетона, нитро и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклкарбонила; или

R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклической группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканойла, алкокси, амидо, амина, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероцикла, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфоната, сульфонила, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклкарбонила, и

где Ag выбран из арила и гетероарила, имеющего, по меньшей мере, один заместитель, независимо выбранный из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканойла, алкокси, амидо, амина, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероцикла, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфоната, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио

и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

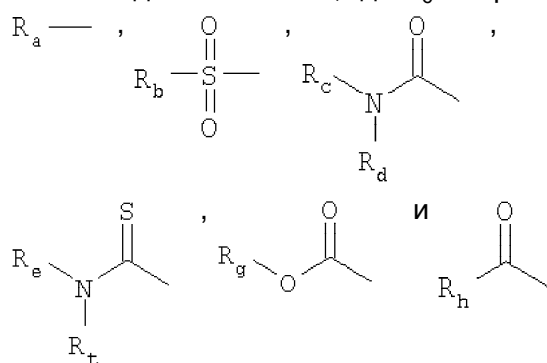
где R_1 и R_2 и R_4 и R_5 могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R_3 выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше, и R_2 и R_3 , R_3 и R_4 и R_4 и R_5 могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R_1 выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше,

при условии, что:

(i) когда R_6 представляет собой водород, то R_{10} или R_{11} представляет собой циклоалкил; и

(ii) R_6 не представляет собой незамещенный алкил, незамещенный насыщенный циклоалкил, незамещенный карбоксиалкил, где алкил связан с NH-группой исходного соединения, или незамещенный гетероциклилалкил, где алкил связан с NH-группой исходного соединения.

3. Соединение по п.1, где R_6 выбран из



где:

R_a выбран из алкенила, алкинила, арила, амина, карбокси, циано, простого эфира, гетероциклила, кетона, нитро, замещенного алкила, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкилтио, альдегида, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилтио, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, сульфоната, сульфонил и тиола, и замещенного циклоалкила, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из алкила, алкилтио, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилтио, карбокси, карбоксиалкила, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, сульфоната, сульфонил и тиола;

R_b выбран из алкила, алканоила, алкенила, алкинила, алкокси, амина, амидо, арила, циклоалкила, карбоксиалкила, циано, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид и кетона;

R_c , R_d , R_e и R_f , каждый независимо, выбран из водорода, алканоила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амина, амидо, арила, карбокси, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, кетона и гетероциклила, или R_c и R_d или R_e и R_f могут быть соединены вместе с образованием замещенного или незамещенного 3-12-членного циклоалкильного кольца или замещенного или незамещенного 3-12-членного гетероциклильного кольца, которое содержит один или несколько атомов, выбранных из N, O и S,

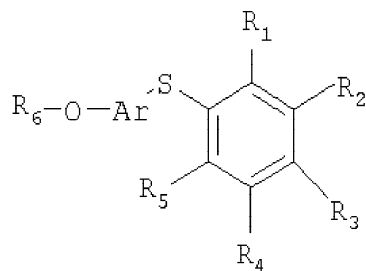
где замещенное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо содержит, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из алкила, алкилтио, алканоила, алкенила, алкинила, альдегида, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилкарбонила, арилтио, карбокси, циано, циклоалкила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, гидроксид, кетона, нитро, оксо, сульфоната, сульфонил и тиола;

R_g выбран из водорода, алкила, алканоила, альдегида, алкенила, алкокси, алкинила,

амидо, amino, арила, арилкарбонила, карбокси, циклоалкила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гетероциклилкарбонила и кетона, и

R_h выбран из водорода, алкила, алкилтио, алкенила, алкинила, алканоила, альдегида, алкокси, арила, арилкарбонила, арилтио, амидо, карбокси, циклоалкила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола.

4. Соединение формулы III:



III

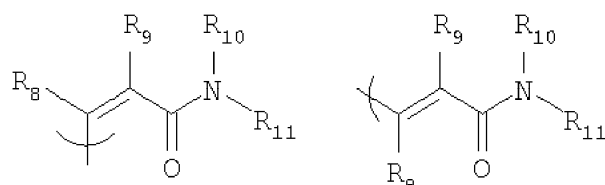
и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства,

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

где R_6 выбран из алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбонилсодержащей группы, выбранной из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила; карбокси, циано, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, перфторалкила, замещенного алкила, карбоксиалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклилалкила, сульфонила, сульфоната и тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола;

при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 и R_3 выбран из:

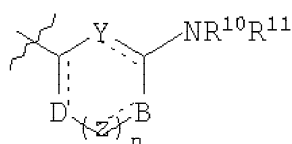
А. циннамидов, выбранных из цис-циннамида или транс-циннамида, представленных формулами



"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_8 и R_9 , каждый независимо, выбран из водорода, альдегида, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, арила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

В. заместителей формулы IV:



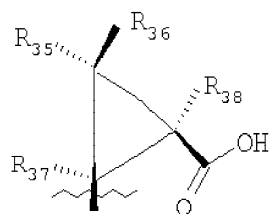
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ и $-NR^{34}-$;

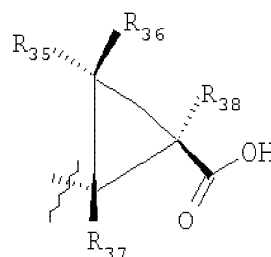
n равно целому числу от нуля до трех и

R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила, диалкиламинокарбонилалкила и карбоксиалкила;

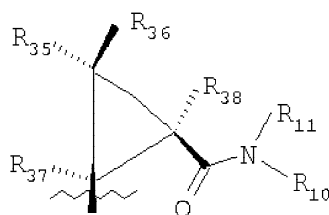
С. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамида и транс-циклопропанамида, представленных формулами



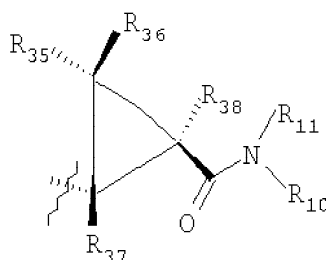
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"



"цис-циклопропанамид"

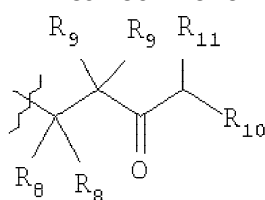


"транс-циклопропанамид"

где R_{35} и R_{36} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила и карбоксиалкила, и

где R_{37} и R_{38} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбоксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила и диалкиламинокарбонилалкила;

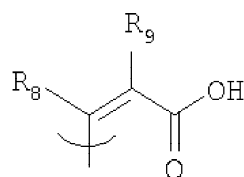
D. заместителей формулы VI:



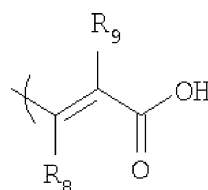
VI

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше; и

E. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота"



"транс-коричная кислота"

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше;

где:

R_{10} и R_{11} , каждый независимо, выбран из водорода, алканоила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, арила, арилалкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, или

R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклической группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, амино, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена,

гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

где A_g выбран из арила и гетероарила, имеющего, по меньшей мере, один заместитель, независимо выбранный из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, амина, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

где R_1 и R_2 и R_4 и R_5 могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R_3 выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше, и R_2 и R_3 , R_3 и R_4 и R_4 и R_5 могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R_1 выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше,

при условии, что, когда R_6 представляет собой замещенный циклоалкил, заместитель не является карбоксигруппой.

5. Соединение по п.1, где R_6 выбран из алкилтио, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, амина, арила, арилтио, арилкарбонила, арилокси, карбокси, циклоалкилкарбонила, простого эфира, сложного эфира, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, кетона, нитро, нитро, перфторалкила, замещенного алкила, замещенного карбоксиалкила, замещенного циклоалкила, замещенного гетероциклилалкила, сульфонила, сульфоната и тиола.

6. Соединение по п.1, где R_6 выбран из алканоила, алканоилалкила, амина, амидо, арила, арилалкила, арилкарбонила, карбоксициклоалкилалкила, циклоалкилкарбонила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилкарбонила и сульфонила.

7. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой алканоил, включающий алкильную группу, связанную с карбонильной группой, где алкильная группа является незамещенной или замещена, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкилтио, альдегида, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилтио, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола.

8. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой алканоил, включающий алкильную группу, замещенную, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкокси, алкила, амина и гетероциклила.

9. Соединение по п.7, где R_6 представляет собой алканоил, включающий алкильную группу, замещенную, по меньшей мере, одной группой, выбранной из амина и гидрокси.

10. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой циклоалкил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, алкилтио, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилтио, карбокси, карбоксиалкила, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола.

11. Соединение по п.10, где R_6 представляет собой циклоалкил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, карбокси и карбоксиалкила.

12. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой гетероциклил, который является незамещенным или замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, алкилтио, алканоила, алкенила, алкинила, альдегида, алкокси, амидо, амина, аминотиокарбонила, арила, арилкарбонила, арилтио, карбокси, циано, циклоалкила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, сульфоната, сульфонила и тиола.

13. Соединение по п.12, где R_6 представляет собой гетероциклил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, алканоила, амида, алкилкарбонила,

циано, циклоалкила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, гетероциклилкарбонила, сульфонила и оксо.

14. Соединение по п.13, где R_6 представляет собой гетероциклил, замещенный алкилом, который замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из арила, алкокси, алкоксикарбонила, карбокси и гидрокси.

15. Соединение по п.13, где R_6 представляет собой гетероциклил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алканоила и сложного эфира, где карбонил алканоила и сложного эфира связан с заместителем, выбранным из алкенокси, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкила, алкоксиалкила, аминоалкила и гидроксиалкила.

16. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой алкил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкилтио, альдегида, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилтио, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола.

17. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой алкил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из амидо, amino, арила, арилкарбонила, карбоксициклоалкила, циклоалкила и гетероциклила.

18. Соединение по п.17, где R_6 представляет собой алкил, замещенный гетероциклилом, который замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, алканоила и алкоксикарбонила.

19. Соединение по п.17, где R_6 представляет собой алкил, замещенный арилом, который замещен гидроксигруппой.

20. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой амидо, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из водорода, алкилтио, алканоила, алкенила, алкокси, алкила, алкинила, амидо, amino, арила, арилтио, карбокси, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола.

21. Соединение по п.20, где R_6 представляет собой амидо, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, алканоила, арила, арилалкила, карбоксиалкила, циклоалкила, гетероциклилалкила и гидроксиалкила.

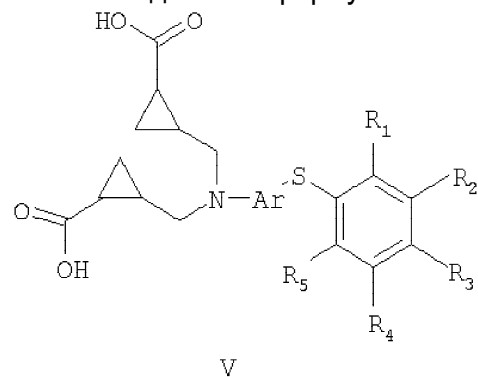
22. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой тиамидо.

23. Соединение по п.21, где R_6 представляет собой амидо, замещенный алканоилом, который замещен алкоксигруппой.

24. Соединение по п.1, где R_6 выбран из алканоила, алкоксикарбонила, алкоксиалкилкарбонила, арилалкоксикарбонила, арилоксикарбонила, циклоалкилкарбонила, сложного эфира, гетероциклилкарбонила, гетероциклилалкилкарбонила, гидроксиалкилкарбонила и тиокарбонила.

25. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой сульфонил, замещенный, по меньшей мере, одной группой, выбранной из алкила, amino, арила, арилалкила, галогеналкила, гетероциклила, гетероциклилалкила и сульфониалкила.

26. Соединение формулы V:

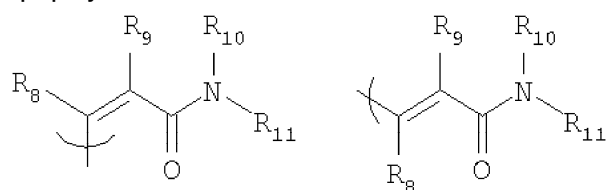


и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства,

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира,

галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 и R_3 выбран из:

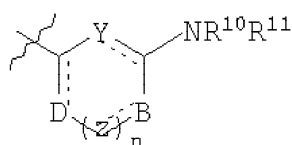
А. циннамидов, выбранных из цис-циннамида или транс-циннамида, представленных формулами



"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_8 и R_9 , каждый независимо, выбран из водорода, альдегида, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, амина, арила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила, тио и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

В. заместителей формулы IV:



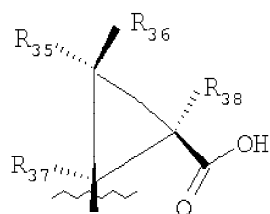
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ и $-NR^{34}-$;

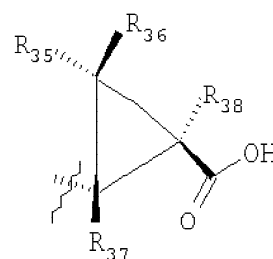
n равно целому числу от нуля до трех и

R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила, диалкиламинокарбонилалкила и карбоксиалкила;

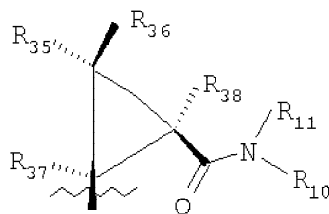
С. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамид и транс-циклопропанамид, представленных формулами



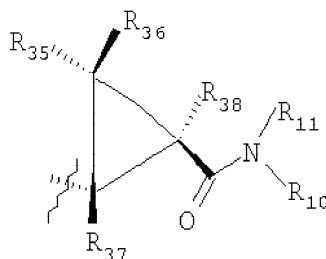
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"



"цис-циклопропанамид"



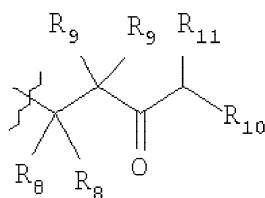
"транс-циклопропанамид"

где R_{35} и R_{36} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила и карбоксиалкила, и

где R_{37} и R_{38} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбоксиалкила,

моноалкиламинокарбонилалкила и диалкиламинокарбонилалкила;

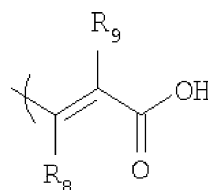
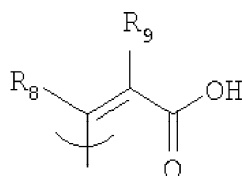
D. заместителей формулы VI:



VI

где R₈ и R₉ имеют значения, указанные выше; и

E. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота" "транс-коричная кислота"

где R₈ и R₉ имеют значения, указанные выше;

где:

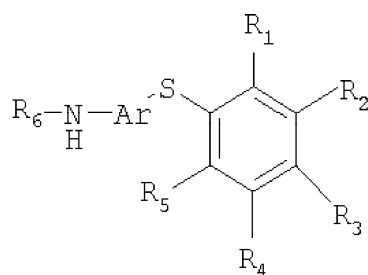
R₁₀ и R₁₁, каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алканоила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, арила, аралкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфонила, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила; или

R₁₀ и R₁₁ взяты вместе с N с образованием гетероциклильной группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

где Ag выбран из арила и гетероарила, имеющего, по меньшей мере, один заместитель, независимо выбранный из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

где R₁ и R₂ и R₄ и R₅ могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R₃ выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше, и R₂ и R₃, R₃ и R₄ и R₄ и R₅ могут быть соединены с образованием 5-7-членного циклоалкильного, арильного или гетероциклильного кольца, когда R₁ выбран из циннамидов, заместителей формулы IV, заместителей формулы VI, заместителей формулы VII и циклопропильных производных, как указано выше.

27. Соединение формулы I:



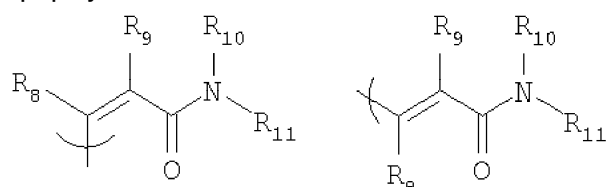
I

и его фармацевтически приемлемые соли,

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонил, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 и R_3 представляет собой цис-циннамид или транс-циннамид, выбранный из:

A. циннамидов, выбранных из цис-циннамида и транс-циннамида, представленных формулами

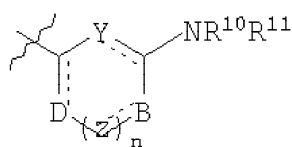


"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_6 выбран из алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, amino, аминотиокарбонила, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонил, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила,

где R_8 и R_9 , каждый независимо, выбран из водорода, альдегида, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, арила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, галогена, гетероциклила, гидроксид, кетона, нитро, сульфоната, сульфонил, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила;

B. заместителей формулы IV:



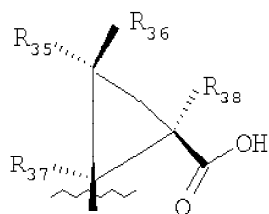
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$ и $-NR^{34}$;

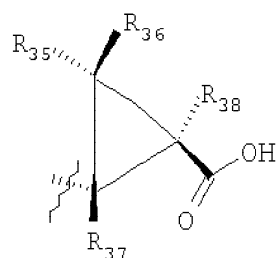
n равно целому числу от нуля до трех; и

R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, карбокси, гидроксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила, диалкиламинокарбонилалкила и карбоксиалкила;

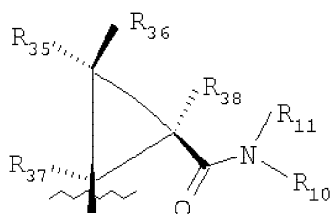
C. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамида и транс-циклопропанамида, представленных формулами



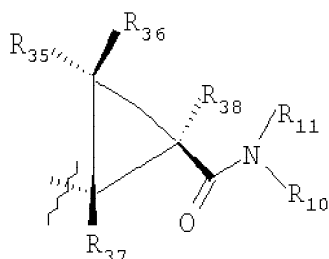
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"



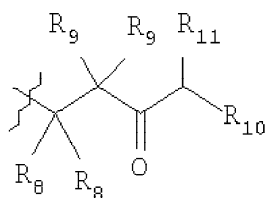
"цис-циклопропанамид"



"транс-циклопропанамид"

где R_{35} , R_{36} , R_{37} и R_{38} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, карбокси, карбоксиалкила, гидроксиалкила, карбоксиалкила, моноалкиламинокарбонилалкила и диалкиламинокарбонилалкила;

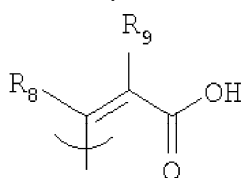
D. заместителей формулы VI:



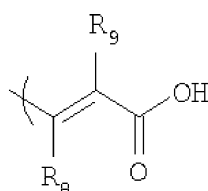
VI

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше; и

E. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота"



"транс-коричная кислота"

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше;

где:

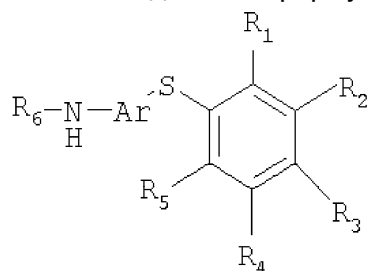
R_{10} и R_{11} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, алканоила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, арила, аралкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, сульфонила, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила; или

R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклической группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, аминокс, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила, простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонила, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила, и

где Ag выбран из арила и гетероарила, имеющего, по меньшей мере, один заместитель, независимо выбранный из водорода, алкила, алкенила, алкенокси, алкинила, альдегида, алканоила, алкокси, амидо, аминокс, арила, арилокси, карбокси, циано, циклоалкила,

простого эфира, сложного эфира, галогена, гетероциклила, гидрокси, кетона, нитро, оксо, перфторалкила, сульфонил, сульфоната, тиогрупп, выбранных из алкилтио, арилтио и тиола, и карбонилсодержащих групп, выбранных из арилкарбонила, циклоалкилкарбонила и гетероциклилкарбонила.

28. Соединение формулы I:



I

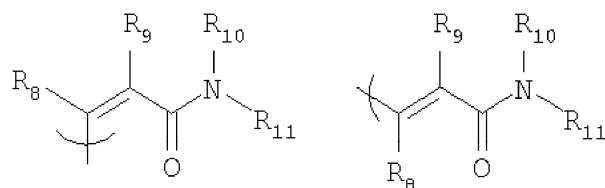
и его фармацевтически приемлемые соли,

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, амина, галогеналкила и галогена,

где R_6 выбран из амидо, сложного эфира, гетероциклила, сульфонил, сульфоната, замещенного алкила, замещенного циклоалкила и карбонилсодержащих групп, выбранных из аминокислот, арилкарбонила, циклоалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, гетероциклилалкилкарбонила и гидроксиалкилкарбонила,

при условии, что, по меньшей мере, один из R_1 или R_3 представляет собой цис-циннамид или транс-циннамид, выбранный из

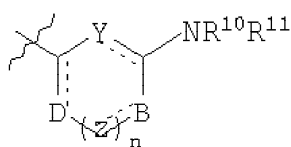
A. циннамидов, выбранных из цис-циннамида или транс-циннамида, представленных формулами



"цис-циннамид" "транс-циннамид"

где R_8 и R_9 представляют собой каждый водород;

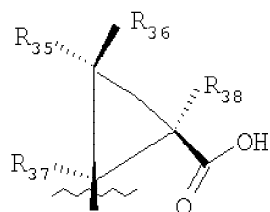
B. заместителей формулы IV:



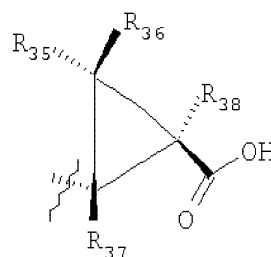
IV

где D, B, Y и Z, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из $-CH=$ и $-N=$, и n равно единице;

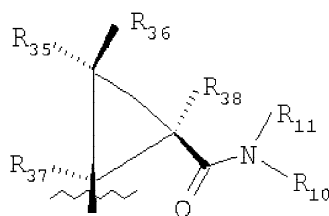
C. циклопропильных производных, выбранных из цис-циклопропановой кислоты, транс-циклопропановой кислоты, цис-циклопропанамида и транс-циклопропанамида, представленных формулами



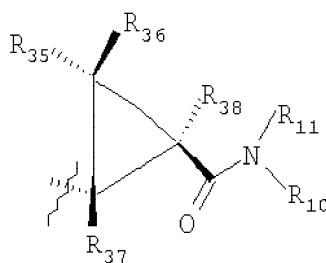
"цис-циклопропановая кислота"



"транс-циклопропановая кислота"

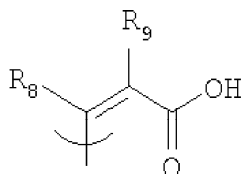


"цис-циклопропанами́д"

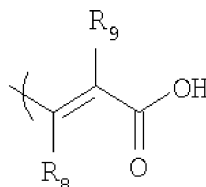


"транс-циклопропанами́д"

где R_{35} , R_{36} , R_{37} и R_{38} , каждый независимо, представляет собой водород; и D. коричных кислот формулы VII:



"цис-коричная кислота"



"транс-коричная кислота"

где R_8 и R_9 имеют значения, указанные выше;

где:

R_{10} и R_{11} , каждый независимо, выбран из водорода, алкила, арила, арилалкила, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира и гетероциклила, или

R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклической группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из водорода, алкила, альдегида, алканоила, амидо, амина, карбокси, простого эфира, сложного эфира, гетероциклила, гидрокси, кетона и сульфонила, и

где Ar представляет собой фенил,

при условии, что R_6 не представляет собой незамещенный карбоксиалкил, где алкил связан с NH-группой исходного соединения, или незамещенный гетероциклилалкил, где алкил связан с NH-группой исходного соединения.

29. Соединение по п.1, где R_1 и R_2 представляют собой галогеналкил, R_3 представляет собой «транс-циннамид», R_4 и R_5 представляют собой водород и Ar представляет собой арильное кольцо.

30. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой «цис-циннамид» или «транс-циннамид» и R_1 не является «цис-циннамидом» или «транс-циннамидом».

31. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой заместитель формулы IV и R_1 не является заместителем формулы IV.

32. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой циклопропильное производное и R_1 не является циклопропильным производным.

33. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой заместитель формулы VI и R_1 не является заместителем формулы VI.

34. Соединение по п.1, где R_3 представляет собой заместитель формулы VII и R_1 не является заместителем формулы VII.

35. Соединение по п.1, где R_1 и R_2 выбраны из водорода, алкила, галогена, галогеналкила и нитро.

36. Соединение по п.1, где R_8 и R_9 выбраны, каждый независимо, из водорода, альдегида, алканоила, алкила, алкилтио, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, амина, арила, арилкарбонила, арилтио, карбокси, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, кетона, нитро, сульфоната, сульфонила и тиола, и

когда R_{10} и R_{11} не взяты вместе с N с образованием гетероциклической группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, то R_{10} и R_{11} выбраны, каждый независимо, из водорода, алкила, алкилтио, алканоила, алкенила, алкинила, амидо, алкокси, арила, арилтио, арилкарбонила, аралкила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, гетероциклила, гетероциклилкарбонила, кетона, нитро и сульфонила и тиола.

37. Соединение по п.1, где R_{10} и R_{11} выбраны, каждый независимо, из алкоксиалкила, алкоксикарбонилалкила, алкила, арила, карбоксиалкила, циклоалкила, гидроксиалкила, гетероциклилалкила, гетероциклила и гетероциклиламино.

38. Соединение по п.1, где R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклильной группы, связанной, по меньшей мере, с одним заместителем, независимо выбранным из алкила, алканоила, алканоилокси, алканоиламино, алканоилоксиалкила, алканоиламиноалкила, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, амино, алкилсульфонила, алкилсульфониламинокарбонила, арилалкоксикарбонила, аминоалкила, аминоалканоила, аминокарбонила, арилсульфониламинокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, карбоксикарбонила, карбоксальдегида, карбоксамида, карбоксамидоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилкарбонила, гетероциклилалкиламинокарбонила, гидрокси, гидроксиалканоила, гидроксиалкила, гидроксиалкоксиалкила, гетероциклилсульфониламинокарбонила и тетразолила.

39. Соединение по п.1, где R_{10} и R_{11} взяты вместе с N с образованием гетероциклильной группы, выбранной из морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, пиридила, тетрагидропиридила и тиоморфолинила.

40. Соединение по п.1, где соединение проявляет IC_{50} меньше чем или равное приблизительно 1,0 мкМ, как определено биохимическим анализом взаимодействия ICAM-1/LFA-1.

41. Соединение по п.1, где соединение проявляет EC_{80} меньше чем или равное приблизительно 3,0 мкМ, как определено анализом пролиферации Т-клеток.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1.

43. Фармацевтическая композиция, по п.42, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

44. Способ лечения воспалительного заболевания или ингибирования воспаления, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1.

45. Способ лечения иммунного заболевания или подавления иммунной реакции, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1.

46. Способ лечения заболевания, связанного с взаимодействием между ICAM-1 и LFA-1, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1.

47. Способ лечения псориаза, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение по п.1.

48. Способ по п.47, где псориазом является хронический чешуйчатый псориаз.

49. Способ по п.47, где псориазом является пустулезный псориаз.

50. Способ по п.47, где псориазом является каплевидный псориаз.

51. Способ по п.47, где псориазом является эритродермический псориаз.

52. Способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтического количества соединения по п.1 или п.4, где ингибирование взаимодействия LFA-1 с ICAM-1 или ICAM-3 способствует лечению заболевания или нарушения, и где введение указанному млекопитающему ингибирует воспаление.

53. Способ ингибирования взаимодействия LFA-1 с ICAM-1 или ICAM-3, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1 или п.4, где введение указанному млекопитающему ингибирует воспаление.

54. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранных из реперфузионного повреждения, ишемическо-реперфузионного повреждения, легочного повреждения при реперфузии, удара, астмы, инфаркта миокарда, псориаза, атеросклероза, atopического дерматита, гепатита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронического образования язв, легочного фиброза, заболевания, связанного с реакцией "трансплантат против хозяина", хронического обструктивного заболевания легких, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, аутоиммунного тиреоидита, болезни Граве, гломерулонефрита, системной красной волчанки, диабета, аутоиммунного диабета, первичного билиарного

цирроза, аутоиммунного увеоретинита, склеродермы, артрита, артрита Лайма, молниеносного гепатита, воспалительного повреждения печени, тироидных заболеваний, отторжения трансплантата, воспалительного повреждения легких, лучевой пневмонии, воспалительных заболеваний кишечника, воспалительного гломерулярного повреждения, индуцированного радиацией энтерита, окклюзии периферических артерий, отторжения трансплантата и рака, включающий введение млекопитающему терапевтического количества соединения по п.1 или 4.

RU 2006141832 A

RU 2006141832 A