

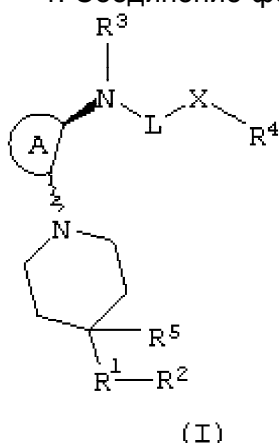


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2004120064/04**, **25.11.2002**(30) Приоритет: **30.11.2001 US 60/334,653**(43) Дата публикации заявки: **10.01.2006 Бюл. № 01**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **30.06.2004**(86) Заявка РСТ:
EP 02/13218 (25.11.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/045937 (05.06.2003)Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,
кв.15, ЕВРОМАРКПАТ, И.А.Веселицкой**(71) Заявитель(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(72) Автор(ы):
**ДЮ-БУА Дейси Джо (US),
КЕРТЕШ Денис Джон (US),
ШОГРЕН Эрик Брайан (US),
СМИТ Дейвид Бернارد (US),
ВАН Бэйхань (US)**(74) Патентный поверенный:
ВЕСЕЛИЦКАЯ ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА(54) **N-УРЕИДОПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ VIII В ОТНОШЕНИИ CCR-3 РЕЦЕПТОРОВ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



в которой:

 R^1 представляет собой (C_1-C_2) алкилен; R^2 представляет собой необязательно замещенный фенил; R^3 представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, ацил, арил или арил- (C_1-C_6) алкил;кольцо А представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклил или необязательно замещенный фенил;L представляет собой $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$, $-SO_2N(R_a)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=S)O-$, $-S(=O)_2O-$;

где R_a представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, ацил, арил, арил- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил или бензилоксикарбонил;

X отсутствует или представляет собой $-(CR'R'')O-$, $-(CR'R'')S-$, $-(CR'R'')NR_b-$ или (C_1-C_6) алкилен;

где R' и R'' независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, и R_b представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R^4 представляет собой арил или гетероарил;

R^5 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

при условии, что в том случае, когда R^1 представляет собой $-CH_2-$, R^2 означает фенил, R^3 означает водород, R^5 означает водород, A означает фенил, L означает $-C(=O)NH-$ и X отсутствует, то R^4 не означает 2,5-дифторфенил; или пролекарства, отдельные изомеры, рацемические и нерацемические смеси изомеров и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений;

где термин "необязательно замещенный фенил" относится к фенильной группе, которая является необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, галоген- (C_1-C_6) алкила, гидрокси- (C_1-C_6) алкила, гетероалкила, ацила, ациламино, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) алкилсульфинила, (C_1-C_6) алкилсульфонила, $-SO_2NR'R''$ (в котором R' и R'' независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил), (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, карбамоила, гидрокси, галогена, нитро, циано, меркапто, метилендиокси или этилендиокси;

термин "ацил" относится к радикалу $-C(O)R$, в котором R представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, фенил или фенил- (C_1-C_6) алкил;

термин "арил" относится к моноциклическому или бициклическому ароматическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 10 атомов в кольцевой системе, который является необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, галоген- (C_1-C_6) алкила, гидрокси- (C_1-C_6) алкила, гетероалкила, ацила, ациламино, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) алкилсульфинила, (C_1-C_6) алкилсульфонила, $-SO_2NR'R''$ (в котором R' и R'' независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил), (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, карбамоила, гидрокси, галогена, нитро, циано, меркапто, метилендиокси или этилендиокси;

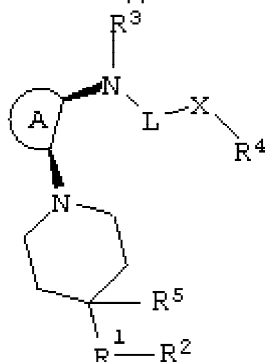
термин "гетероарил" относится к моноциклическому или бициклическому радикалу, содержащему от 5 до 12 атомов в кольцевой системе, включающему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое содержит один, два или три гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C, причем предполагается, что точка присоединения гетероарильного радикала находится в ароматическом кольце, и гетероарильная кольцевая система является необязательно замещенной независимо одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей (C_1-C_6) алкил, галоген- (C_1-C_6) алкил, гидрокси- (C_1-C_6) алкил, гетероалкил, ацил, ациламино, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) алкилсульфинил, (C_1-C_6) алкилсульфонил, $-SO_2NR'R''$ (в котором R' и R'' независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил), (C_1-C_6) алкокси, галоген- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, карбамоил, гидрокси, галоген, нитро, циано, меркапто, метилендиокси, этилендиокси или необязательно замещенный фенил;

термин "гетероалкил" относится к (C_1-C_6) алкильному радикалу, в котором один, два или три атома водорода замещены заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-NR^bR^c$ и $-S(O)_nR^d$ (где n равно 0, 1 или 2), при этом предполагается, что гетероалкильный радикал присоединяется через атом углерода, а R^a представляет собой водород, ацил, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил; R^b и R^c независимо друг от друга представляют собой водород, ацил, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил; в

том случае, когда n равно 0, R^d представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, а в том случае, когда n равно 1 или 2, R^d представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, amino, ациламино, моно- (C_1-C_6) алкиламино или ди- (C_1-C_6) алкиламино;

термин "гетероциклил" относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому циклическому радикалу, содержащему от 3 до 8 атомов в кольце, среди которых один или два атома представляют собой гетероатомы, выбранные из NR^x {где каждый из R^x независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, ацил, (C_1-C_6) алкилсульфонил, аминосульфонил, $((C_1-C_6)$ алкиламино)сульфонил, (ди- (C_1-C_6) алкиламино)сульфонил, карбамоил, $((C_1-C_6)$ алкиламино)карбонил, (ди- (C_1-C_6) алкиламино)карбонил, (карбамоил)- (C_1-C_6) алкил, $((C_1-C_6)$ алкиламино)карбонил- (C_1-C_6) алкил или ди- (C_1-C_6) алкиламинокарбонил- (C_1-C_6) алкил}, O или $S(O)_n$ (в котором n равно 0, 1 или 2), причем остальные атомы в кольце представляют собой атомы C, и кольцо - гетероциклил может быть необязательно замещено независимо одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкила, галоген- (C_1-C_6) алкила, гетероалкила, галогена, нитро, циано- (C_1-C_6) алкила, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, amino, моно- (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино, арил- (C_1-C_6) алкила, $-(X)_n-C(O)R$ (где X представляет собой O или NR' , n равно 0 или 1, R представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, галоген- (C_1-C_6) алкил, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, amino, моно- (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино или необязательно замещенный фенил, и R' представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил), $-(C_1-C_6)$ алкилен- $C(O)R$ (в котором R представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, галоген- (C_1-C_6) алкил, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, amino, моно- (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино или необязательно замещенный фенил) или $-S(O)_nR^d$ (в котором n равно 0, 1 или 2, и R^d представляет собой водород (при условии, что n равно 0), (C_1-C_6) алкил, галоген- (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил, amino, моно- (C_1-C_6) алкиламино, ди- (C_1-C_6) алкиламино или гидроксид- (C_1-C_6) алкил).

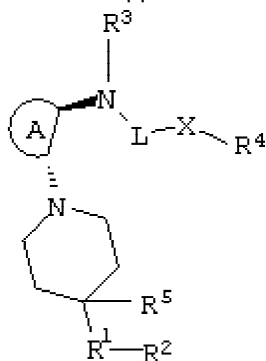
2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II):



(II)

в которой R^1-R^5 , A, L и X являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III):



(III)

в которой R^1 - R^5 , A, L и X являются такими, как определено в п.1.

4. Соединение по любому из пп.1-3, согласно которому R^1 представляет собой метилен.

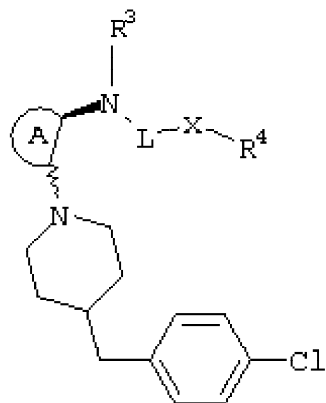
5. Соединение по любому из пп.1-3, согласно которому R^2 представляет собой 4-хлорфенил или 3,4-дихлорфенил.

6. Соединение по любому из пп.1-3, согласно которому R^3 представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1-3, согласно которому L представляет собой $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$, или $-C(=O)O-$.

8. Соединение по п.7, согласно которому L представляет собой $-C(=O)-$.

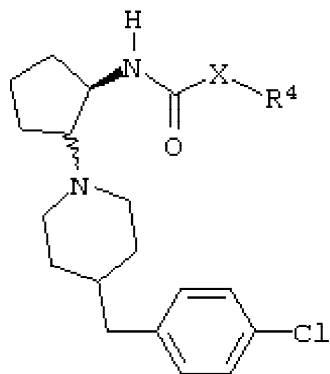
9. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IV):



(IV)

в которой R^3 , R^4 , A, L и X являются такими, как определено в п.1.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (VI):



(VI)

в котором X и R^4 являются такими, как определено в п.1.

11. Соединение по п.7, согласно которому X отсутствует или представляет собой метилен, 1,2-эандиил, 1,3-пропандиил или 1,4-бутандиил.

12. Соединение по п.11, согласно которому R^4 представляет собой

3,4-дихлорфенил, 3,4,5-триметоксифенил, 4-метансульфонилфенил,

3-метансульфонилфенил, 4-метоксинафталин-2-ил,

5-(3,4-диметоксифенил)пиримидин-2-ил, фенил, 3-фторфенил, 4-этилфенил,

3-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 3-трифторметилфенил, 4-метилфенил,

4-фторфенил, 2-фторфенил, 4-карбамоилфенил, 3-карбамоилфенил,

4-ацетилфенил, 4-нитрофенил, 2-метилфенил, 2-хлор-4-фторфенил,

3,4-диметоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 2,3-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил,

4-бромфенил, 4-хлор-3-нитрофенил, 2-нитрофенил,

2-нитро-4-трифторметилфенил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 2-хлорфенил,

3-метилфенил, 2-трифторметилфенил, 2-метоксифенил, 3-бромфенил,

4-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 3,5-бис-трифторметилфенил,

4-трет-бутилфенил, 4-этоксифенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил,

4-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3,5-диметоксифенил, 4-иодфенил,

4-изопропилфенил, 3-метоксикарбонилфенил, 3-ацетилфенил, 2-метилфенил, индол-2-ил, 5-метоксииндол-2-ил, 5-хлориндол-2-ил, 2-метоксикарбонилфенил, 3,5-дихлорфенил, 1-нафтил, 3-хлор-2-метилфенил, 2,5-диметилфенил, 2-тиенил, 3-этоксифенил, 3-изохинолил, 2-метилхинолин-6-ил, 3-метиламинофенил, 3-хинолил, 2-хинолил, 5-гидроксинафталин-2-ил, 8-гидроксихинолин-2-ил, 5,7-диметил-[1.8]нафтиридин-2-ил, 6-хинолил, 3-(ацетиламино)фенил или 2,3,4-триметоксифенил.

13. Соединение по п.12, согласно которому R^4 представляет собой 3,4,5-триметоксифенил, 4-ацетилфенил, 3-карбамоилфенил, 4-карбамоилфенил, 3-метансульфонилфенил или 4-метансульфонилфенил.

14. Соединение по п.8, согласно которому X представляет собой $-CH_2S-$, а R^4 представляет собой 5-(3,4-диметоксифенил)пиримидин-2-ил,

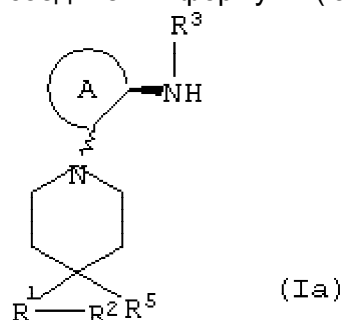
5-(3,4-метилендиоксифенил)пиримидин-2-ил или 5-(4-метоксифенил)пиримидин-2-ил, и соль этого соединения.

15. Соединение по п.1, согласно которому кольцо A представляет собой (C_{3-C_7})циклоалкил или гетероциклил, или замещенный фенил.

16. Соединение по п.15, согласно которому кольцо A представляет собой (C_{3-C_7})циклоалкил или гетероциклил.

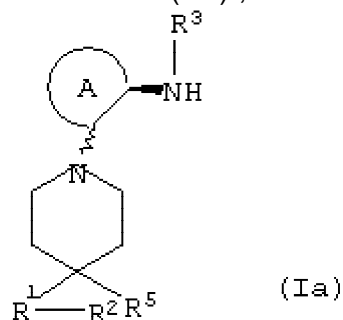
17. Соединение по п.1, согласно которому R^2 представляет собой замещенный фенил.

18. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, согласно которому L означает $-C(=O)NR_a-$, R_a представляет собой водород, способ включает взаимодействие соединения формулы (Ia)



с изоцианатом формулы $R^4-N=C=O$.

19. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, согласно которому L означает $-C(=O)-$, способ включает взаимодействие соединения формулы (Ia)



с соединением формулы $R^4-C(=O)OH$.

20. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из пп.1-17 или соль этого соединения, и наполнитель.

21. Соединение согласно любому из пп.1-17, или соль этого соединения для применения в медицинской терапии или медицинской диагностике.

22. Применение соединения формулы (I) согласно любому из пп.1-17, или его соли, для изготовления лекарственного средства, включающего одно или более соединений согласно любому из пп.1-17, или соль этого соединения, для лечения заболевания, поддающегося лечению при использовании антагониста CCR-3 рецептора.

23. Применение по п.22, согласно которому заболевание представляет собой астму.