



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2004120784/04, 25.11.2002

(30) Приоритет: 04.12.2001 US 60/336,750

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005 Бюл. № 22

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.07.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/13221 (25.11.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/048123 (12.06.2003)

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)

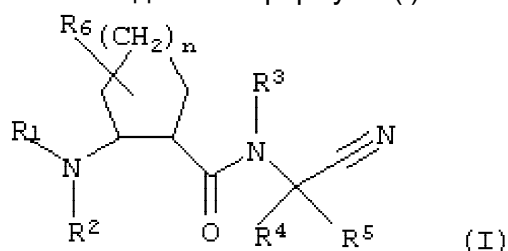
(72) Автор(ы):
Томас ГАБРИЕЛЬ (US),
Нэнси Элизабет КРАУСС (US),
Таранех МИРЗАДЕГАН (US),
Уайли Соланг ПАЛМЕР (US),
Дейвид Бернارد СМИТ (US)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-АМИНОЦИКЛОАЛКАНКАРБОКСАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЦИСТЕИНОВОЙ ПРОТЕАЗЫ

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



где R¹ означает гетероарил, (CR'R'')_m-CO-R^a или -S(O)_p-R^a, где R' и R'' независимо означают водород или (низш.)алкил, m равно 0 или 1, p равно 1 или 2,

R^a означает гетероарил, гетероарил(низш.)алкил или гетероарил(низш.)алкокси, где гетероарил в каждом случае выбирают из группы, включающей индолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, N-оксохинолинил, N-оксоизохинолинил, нафтиридинил, пиазолил, индазолил, фууро[2,3-b]пиридирил, фууро[2,3-c]пиридирил, фууро[3,2-c]пиридирил, фууро[3,2-b]пиридирил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридирил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридирил, 1H-пирроло[3,2-c]пиридирил, 1H-пирроло[2,3-c]пиридирил, 1H-пиазоло[3,4-b]пиридин, 1H-пиазоло[3,4-c]пиридин, 1H-пиазоло[4,3-b]пиридин, 1H-пиазоло[4,3-c]пиридин, бензотиазолил, азаиндолил, имидазо[2,1-b]бензотиазолил и индолизинил, каждый необязательно замещенный, R² означает водород или (низш.)алкил, R³ означает водород

или (низш.)алкил, R⁴ означает водород или (низш.)алкил, R⁵ означает водород, (низш.)алкил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероарил(низш.)алкил, R⁶ означает водород или алкил, n означает целое число от 1 до 3, и их фармацевтически приемлемые соли и/или фармацевтически приемлемые сложные эфиры.

2. Соединения по п.1, где R¹ означает (CR'R'')_m-CO-R^a, m равно нулю, а R^a имеет значения, указанные в п.1.

3. Соединения по п.2, где R^a означает индолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, N-оксохинолинил, N-оксоизохинолинил, пиразолил, индазолил, хиноксалинил, бензотиазолил, пирролопиридилил, бензоимидазотиазолил или индолизинил, каждый необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, (низш.)алкил, гидроксигруппу(низш.)алкил, (низш.)алкокси, алкилтио, NH₂, NH-COO-(низш.)алкил, NH-COO-(низш.)алкенил, NH-SO₂-(низш.)алкил, SO₂NH₂, арил, гетероциклокси, гетероциклоалкокси и гетероарилалкокси.

4. Соединения по п.3, где R^a означает 1H-индол-2-ил, 1-метил-1H-индол-2-ил, 1H-индол-5-ил, хинолин-2-ил, 6-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-1H-индол-2-ил, 1-метил-6-(2-пиридин-2-илэтокси)-1H-индол-2-ил или 1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил.

5. Соединения по п.1, где R¹ означает хинолин-8-ил.

6. Соединения по п.1, где R² означает водород.

7. Соединения по п.1, где R³ означает водород.

8. Соединения по п.1, где R⁴ означает водород.

9. Соединения по п.1, где R⁵ означает водород, (низш.)алкил, гидроксигруппу(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, (низш.)алкилтио(низш.)алкил, циклоалкил, гетероарил(низш.)алкил или арил(низш.)алкил.

10. Соединения по п.1, где R⁵ означает водород, (низш.)алкил или циклоалкил.

11. Соединения по п.1, где R⁵ означает водород, изобутил или циклопропил.

12. Соединения по п.1, где R⁶ означает водород.

13. Соединения по любому из пп.1-12, где n равно двум.

14. Соединения по п.1, выбранные из группы, включающей

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-циано-3-метилбутил]амино}карбонил)циклогексил]-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид,

N-[(1S,2R)-2-({[(цианометил)амино]карбонил}циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид,

N-[(1S,2R)-2-({[циано(циклопропил)метил]амино}карбонил)циклогексил]-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид,

N-[(1S,2R)-2-({[циано(циклопропил)метил]амино}карбонил)циклогексил]-1H-индол-5-карбоксамид, N-[(1S,2R)-2-({[(S)-циано(циклопропил)метил]амино}карбонил)циклогексил]-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид,

N-[(1S,2R)-2-({[циано(циклопропил)метил]амино}карбонил)циклогексил]хинолин-2-карбоксамид,

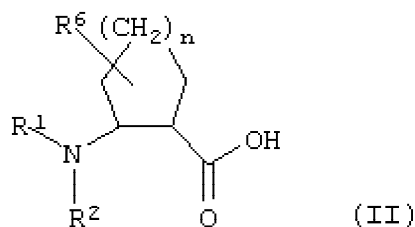
N-[(1S,2R)-2-({[(цианометил)амино]карбонил}циклогексил)-6-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-1H-индол-2-карбоксамид,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-циано-3-метилбутилкарбамоил)циклогексил]амид 1-метил-6-(2-пиридин-2-илэтокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты и

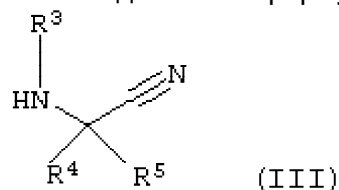
[(1S,2R)-2-(1-(S)-циано-3-метилбутилкарбамоил)циклогексил]амид 1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

15. Способ получения соединения по любому из пп.1-14, включающий

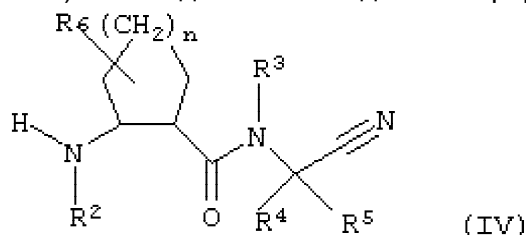
а) взаимодействие соединения формулы (II)



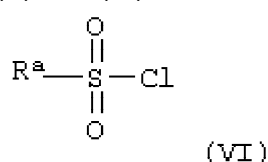
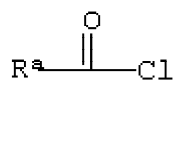
с соединением формулы (III)



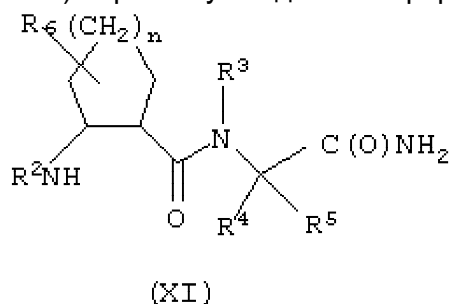
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и n имеют значения, указанные в любом из пп.1-14, или
б) взаимодействие соединения формулы (IV)



с соединением формулы (V) или (VI)



где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a и n имеют значения, указанные в любом из пп.1-14, или
в) обработку соединения формулы (XI)



дегидратирующим агентом, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и n имеют значения, указанные в любом из пп.1-14.

16. Соединения по п.1, полученные способом по п.15.

17. Фармацевтические композиции, включающая соединение по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

18. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активного соединения.

19. Соединения по п.1 для применения в качестве терапевтически активного соединения при лечении и/или профилактике заболеваний, ассоциированных с цистеиновыми протеазами.

20. Способ лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с цистеиновыми протеазами, включающий введение соединений по любому из пп.1-14 человеку или животному.

21. Применение соединений по любому из пп.1-14 для лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с цистеиновыми протеазами.

22. Применение соединений по любому из пп.1-14 для получения лекарственных

средств, предназначенных для лечения и/или профилактики заболеваний, ассоциированных с цистеиновыми протеазами.

RU 2004120784 A

RU 2004120784 A