



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2004120065/04**, **20.11.2002**

(30) Приоритет: **30.11.2001 US 60/334,819**

(43) Дата публикации заявки: **27.05.2005 Бюл. № 15**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **30.06.2004**

(86) Заявка РСТ:
EP 02/12997 (20.11.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/045917 (05.06.2003)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Весели кой**

(71) Заявитель(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

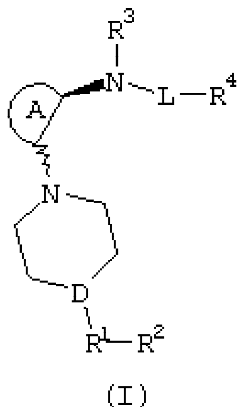
(72) Автор(ы):
**ДЮ-БУА Дейси Джо (US),
 ВАН Бэйхань (US)**

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **АНТАГОНИСТЫ VII РЕЦЕПТОРА CCR-3**

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где R¹ означает C₁-C₂алкилен;

R² означает необязательно замещенный фенил;

R³ означает водород, C₁-C₆алкил, ацил, арил или арил(C₁-C₆)алкил;

цикл A означает C₃-C₇циклоалкил, гетероциклил или необязательно замещенный фенил;

D означает N или C-R^b;

L означает -C(O)-, -C(=S)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)-, -SO₂N(R^a)-, -C(=O)O-, -C(=S)O-, -S(=O)₂O-;

R⁴ означает C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, гетероалкил или ацил(C₁-C₆)алкил;

R^a означает водород, C_1 - C_6 алкил, ацил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 алкоксикарбонил или бензилоксикарбонил;

R^b означает водород или C_1 - C_6 алкил, и его пролекарства, индивидуальные изомеры, рацемические и нерацемические смеси изомеров и фармацевтически приемлемые соли, где термин "необязательно замещенный фенил" означает фенильную группу, которая необязательно замещена 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, $-SO_2NR'R''$ (где R' и R'' независимо означают 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 или этилендиокси;

термин "ацил" означает радикал $-C(O)R$, где R означает 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 "ацил(C_1 - C_6)алкил" означает радикал $-(C_1-C_6)алкилен-C(O)R$, где R означает водород, 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, необязательно замещенный фенил, бензил, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино или ди(C_1 - C_6)алкилиамино;

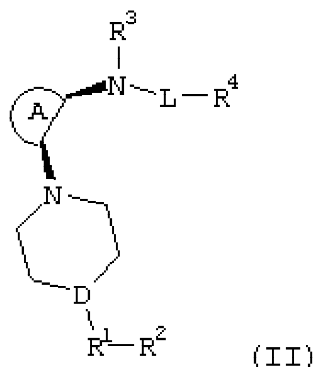
термин "арил" означает моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий в цикле от 6 до 10 атомов, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, галоген(C_1 - C_6)алкил, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, гетероалкил, 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, $-SO_2NR'R''$ (где R' и R'' независимо означают 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 или этилендиокси;

термин "гетероциклил" означает насыщенный или ненасыщенный неароматический циклический радикал, содержащий от 3 до 8 атомов в цикле, из которых один или два атома являются гетероатомами, выбранными из ряда NR^x (где каждый R^x независимо означает водород, C_1 - C_6 алкил, ацил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, аминсульфонил, (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)алкиламино)карбонил(C_1 - C_6)алкил), O или $S(O)_n$ (где n означает целое число от 0 до 2), а остальные атомы в цикле являются атомами углерода, а гетероциклил необязательно независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из ряда C_1 - C_6 алкил, галоген(C_1 - C_6)алкил, гетероалкил, галоген, нитро, циано(C_1 - C_6)алкил, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, арил(C_1 - C_6)алкил, $-(X)_n-C(O)R$ (где X означает O или NR' , n равно 0 или 1, R означает водород, C_1 - C_6 алкил, галоген(C_1 - C_6)алкил, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино или необязательно замещенный фенил, а R' означает водород или C_1 - C_6 алкил), $-(C_1-C_6)алкилен-C(O)R$ (где R означает водород, C_1 - C_6 алкил, галоген(C_1 - C_6)алкил, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино или необязательно замещенный фенил), или $-S(O)_nR^d$ (где n означает целое число от 0 до 2, а R^d означает водород (если 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 гидрокси(C_1 - C_6)алкил);

термин "гетероалкил" означает алкильный радикал, в котором один, два или три атома водорода заменены заместителями, независимо выбранными из ряда $-OR^a$, $-NR^bR^c$ и $-S(O)_nR^d$ (где n означает целое число от 0 до 2), причем подразумевается, что свободная связь в гетероалкильном радикале находится у атома

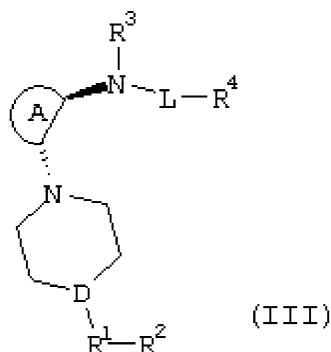
углерода, где R^a означает водород, ацил, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, R^b и R^c независимо друг от друга означают водород, ацил, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, если n равно 0, R^d означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, а если n равно 1 или 2, R^d означает 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.

2. Соединение по п.1 формулы (II)



где R^1 - R^4 , A, D и L имеют значения, указанные в п.1.

3. Соединение по п.1 формулы (III)



где R^1 - R^4 , A, D и L имеют значения, указанные в п.1.

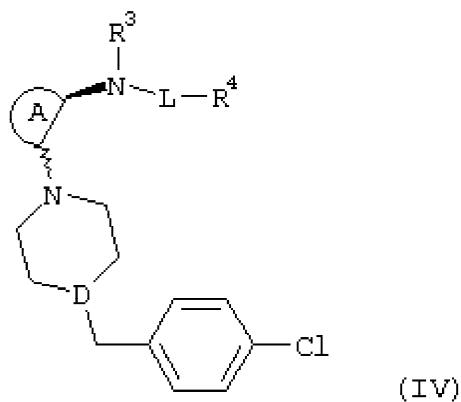
4. Соединение по п.1, где R^1 означает метилен.

5. Соединение по п.1, где R^2 означает 4-хлорфенил или 3,4-дихлорфенил.

6. Соединение по п.1, где R^3 означает водород.

7. Соединение по п.1, где L означает $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $-C(=S)N(R^a)-$ или $-C(=O)O-$.

8. Соединение по п.1 формулы (IV)



где R^3 , R^4 , A, D и L имеют значения, указанные в п.1.

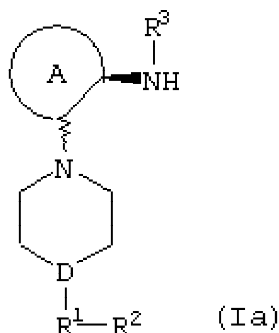
9. Соединение по п.1, где R^4 означает циклогексил, аллил, изопропил, н-бутил или 2-(этоксикарбонил)этил.

10. Соединение по п.1, где A означает цикlopентил.

11. Соединение по п.1, которое означает
{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}амидциклогексанкарбоновой кислоты,

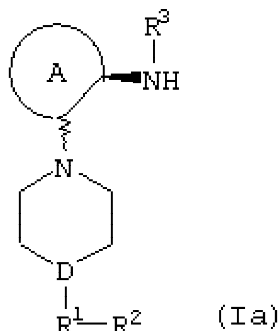
{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}-3-циклогексилмочевину,
1-аллил-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}мочевину,
1-{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}-3-изопропилмочевину,
1-бутил-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}мочевину,
этиловый эфир 3-(3-{(1R,2R)-2-[4-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил]циклопентил}
уреидо)пропионовой кислоты, или их соли.

12. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где L означает $-C(=O)NR^a$ -,
а R^a означает водород, включающий взаимодействие соединения формулы (Ia)



с изоцианатом формулы $R^4-N=C=O$.

13. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, где L означает $-C(=O)-$,
включающий взаимодействие соединения формулы (Ia)



с соединением формулы $R-C(=O)OH$.

14. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 или его соли и эксципиент.

15. Соединение по п.1 или его соль для применения в медицине для лечения или диагностики.

16. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-11 или его соли для получения лекарственного препарата, содержащего одно или более соединений по любому из пп.1-11 или его соли для лечения заболевания, излечиваемого антагонистом рецептора CCR-3.

17. Применение по п.16, где заболевание означает астму.