

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014143242, 15.03.2013

Приоритет(ы):

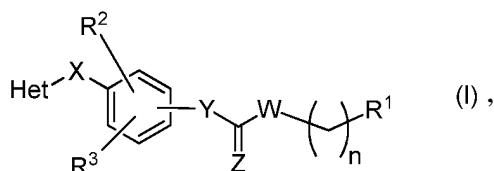
(30) Конвенционный приоритет:  
28.03.2012 US 61/616,771

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2016 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.10.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2013/032552 (15.03.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/148365 (03.10.2013)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
НЫЮРОПОР ТЕРАПИС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ВРАЗИДЛО Вольфганг (US)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛМОЧЕВИНЫ И ФЕНИЛКАРБАМАТОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
АГРЕГАЦИИ БЕЛКА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



где Het представляет собой бициклический гетероарил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N, и указанный гетероарил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями R<sup>a</sup>;

где каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой гидроксил, галоген, аминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу, C<sub>1-4</sub>алкил, галогеналкил, C<sub>1-4</sub>алкокси или галогенC<sub>1-4</sub>алкокси;

X представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>Z</sup>-, где R<sup>Z</sup> отсутствует или представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- или -NH-;

один из W и Y представляет собой NH, и другой представляет собой O или NH;

Z представляет собой O или S;

RU 2014143242 A

RU 2014143242 A

$R^1$  представляет собой  $-NR^bR^c$ ; гуанидино; моноциклический гетероарил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N, и указанный гетероарил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями  $R^d$ ; или моноциклический гетероциклоалкил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N, и указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями  $R^e$ ;

где  $R^b$  и  $R^c$ , каждый независимо, представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый  $R^d$  представляет собой независимо гидроксил, галоген, аминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу,  $C_{1-4}$ алкил, галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси или галоген $C_{1-4}$ алкокси; и

каждый  $R^e$  представляет собой независимо гидроксил, галоген, аминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу,  $C_{1-4}$ алкил, галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $-C(O)C_{1-4}$ алкил или  $-CO_2C_{1-4}$ алкил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^2$  отсутствует или представляет собой гидроксил, метокси или трифторметокси; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси или  $C_{3-8}$ циклоалкокси, где указанный циклоалкокси является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными независимо из группы, состоящей из гидроксила, галогена, аминогруппы, цианогруппы, нитрогруппы,  $C_{1-4}$ алкила, галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и галоген $C_{1-4}$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Het представляет собой 8-членный бициклический гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота в кольце.

3. Соединение по п. 1, где Het представляет собой 1Н-индолил, 1Н-бензимидазолил, 5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразинил или 1Н-имидаzo[4,5-*b*]пиразинил.

4. Соединение по п. 1, где X представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$  или  $-CH_2NH-$ .

5. Соединение по п. 1, где X представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  или  $-CH_2O-$ .

6. Соединение по п. 1, где W представляет собой O, и Y представляет собой NH.

7. Соединение по п. 1, где W представляет собой NH, и Y представляет собой O.

8. Соединение по п. 1, где X и Y, оба представляют собой NH.

9. Соединение по п. 1, где Z представляет собой O.

10. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой аминогруппу, метиламино, диметиламино или гуанидино, или представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил или тетразолил, причем каждый является незамещенным или замещен одним или двумя  $R^d$  заместителями; или пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, морфолинил, тиоморфолинил, оксотиоморфолинил или диоксотиоморфолинил, причем каждый является незамещенным или замещен одним или двумя  $R^e$  заместителями.

11. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой аминогруппу или гуанидино; или представляет собой пирролил, имидазолил, пиперидинил или пиперазинил, причем каждый является незамещенным или замещен одной или двумя  $C_{1-4}$ алкильными группами.

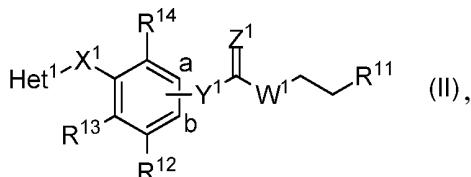
12. Соединение по п. 1, где n равен 2.

13. Соединение по п. 1, где R<sup>2</sup> отсутствует или представляет собой OH.

14. Соединение по п. 1, где R<sup>3</sup> представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилокси.

15. Соединение по п. 1, где R<sup>3</sup> представляет собой этил, пропил, изопропил, бутил, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклопентилокси или циклогексилокси.

16. Соединение формулы II:



где Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический гетероарил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N;

X<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2-</sub> или -CH<sub>2</sub>O-;

один из W<sup>1</sup> и Y<sup>1</sup> представляет собой NH, и другой представляет собой O или NH;

Y<sup>1</sup> присоединен к фенилу в "a" или "b" положении;

Z<sup>1</sup> представляет собой O или S;

R<sup>11</sup> представляет собой аминогруппу; моноциклический гетероарил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N; или моноциклический гетероциклоалкил, в котором по меньшей мере один атом в кольце представляет собой N, и указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен одной или двумя C<sub>1-4</sub>алкильными группами;

когда Y<sup>1</sup> присоединен в "a" положении к фенильному кольцу,

R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкоокси или C<sub>3-7</sub>циклоалкоокси;

R<sup>13</sup> представляет собой H или гидрокси; и

R<sup>14</sup> представляет собой H;

и когда Y<sup>1</sup> присоединен в "b" положении к фенильному кольцу,

R<sup>12</sup> представляет собой H;

R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкил; и

R<sup>14</sup> представляет собой H или гидроксил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-((1Н-индол-3-ил)метокси)-5-бутилфенил-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамата;  
1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-бутил-5-гидроксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;

1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-этилфенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;

1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-этилфенил)-3-(2-аминоэтил)мочевины;

1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-этилфенил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этил)мочевины;

1-(2-(1Н-имидазол-5-ил)этил)-3-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-этилфенил)мочевины;

4-(2-(3-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-бутил-5-гидроксифенил)уреидо)этил)-1,1-диметилпиперазин-1-ийиодида;

1-(3-((1Н-индол-3-ил)метил)-5-бутилфенил)-3-(2-(пиперидин-4-ил)этил)мочевины;

R U 2014143242 A

1-(3-((1Н-индол-2-ил)метокси)-5-пропоксифенил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-индол-2-ил)метокси)-5-пропоксифенил)-3-(2-(пиперидин-4-ил)этил)мочевины;  
1-(3-бутил-5-((2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)фенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2-ил)метил)-5-бутилфенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевин;  
1-(3-((1Н-индол-3-ил)метил)-5-изопропоксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-индол-3-ил)метил)-5-циклогексилокси)фенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-индол-3-ил)метил)-5-(циклогексилокси)фенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-индол-3-ил)метил)-5-метоксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
3-((1Н-индол-3-ил)метокси)-5-бутилфенил(2-(пиперазин-1-ил)этил)карбамата;  
O-(3-((5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)метокси)-5-пропилфенил)(2-(1Н-пиррол-2-ил)этил)карбамотиоата;  
1-(3-((1Н-индол-3-ил)метокси)-5-бутилфенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-(2-(1Н-индол-3-ил)этил)-5-изопропилфенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)тиомочевины;  
2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил(3-(2-(1Н-индол-3-ил)этил)-5-изопропилфенил)карбамата;  
1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-бутил-5-метоксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-бутил-5-(трифторметокси)фенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
3-(3-(4-((1Н-индол-3-ил)метил)-3-этилфенил)уреидо)пропанимидамида;  
1-(3-((1Н-индол-2-ил)метокси)-5-пропоксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)мочевины;  
1-(3-((1Н-индол-2-ил)метокси)-5-пропоксифенил)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)тиомочевины и  
2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил(3-((1Н-индол-2-ил)метокси)-5-пропоксифенил)карбамата;  
и их фармацевтически приемлемых солей.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и (б) фармацевтически приемлемый экскониент.

19. Способ лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с агрегацией белка, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мер одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п. 19, в котором указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона, мультисистемную атрофию и амиотрофический боковой склероз.