



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003125887/04, 04.02.2002

(30) Приоритет: 12.02.2001 US 60/268,375
30.11.2001 US 60/334,654

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2005 Бюл. № 8

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.09.2003

(86) Заявка РСТ:
EP 02/01106 (04.02.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/06459 (22.08.2002)

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

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

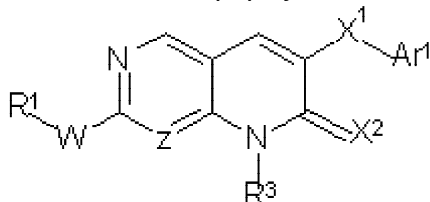
(72) Автор(ы):
ЧЕНЬ Янь Джеффри (US),
ДАНН Джеймс Патрик (US),
ГОЛДШТЕЙН Дейвид Майкл (US),
ШТАЛЬ Кристоф Мартин (DE)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

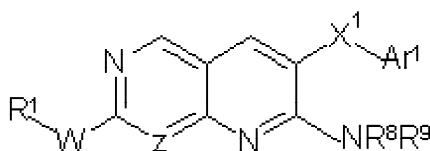
(54) **6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНЫ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или II



формула I



формула II

или их фармацевтически приемлемые соли,
где Z означает N или CH;

W означает NR²;

X¹ означает O, NR⁴ (где R⁴ означает водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо друг от друга означают водород или алкил), или C=O;

X² означает O или NR⁷;

Ar¹ означает арил или гетероарил;

R² означает водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², где R²¹ означает алкилен или -C(=O)- и R²² означает алкил или алкоксил;

R¹ означает водород, алкил, галоидалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоаминогруппу (где R¹² означает галоидалкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y² независимо либо отсутствуют, либо являются алкиленовой группой и R¹¹ означает водород, алкил, галоидалкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R³ означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоидалкил, гетероалкил, цианалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (где R³¹ означает водород, алкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), амино-, моноалкиламино-, диалкиламиногруппу или NR³²-Y³-R³³ (где Y³ означает -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ независимо друг от друга означают водород или алкил и R³³ означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил), или ацил;

R⁷ означает водород или алкил и

R⁸ и R⁹ означают независимо друг от друга водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, -C(O)-R⁸¹ (где R⁸¹ означает алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкоксил, арилоксигруппу, аминогруппу, моно- или ди-алкиламиногруппу, ариламиногруппу или арил(алкил)аминогруппу) или R⁸ и R⁹ вместе образуют =CR⁸²R⁸³ (где R⁸² и R⁸³ означают независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил).

2. Соединение по п.1,

где Z означает N или CH;

W означает NR² или O;

X¹ означает O, NR⁴ (где R⁴ означает водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо друг от друга означают водород или алкил), или C=O;

X² означает O или NR⁷;

Ar¹ означает арил или гетероарил;

R² означает водород или алкил;

R¹ означает водород, алкил, галоидалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y² независимо друг от друга либо отсутствуют, либо являются алкиленовой группой и R¹¹ означает водород, алкил, галоидалкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R³ означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоидалкил, гетероалкил, цианалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (где R³¹ означает водород, алкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), амино-, моноалкиламино-, диалкиламиногруппу или NR³²-Y³-R³³ (где Y³ означает -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ независимо друг от друга означают водород или алкил и R³³ означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил), или ацил;

R⁷ означает водород или алкил и

R⁸ и R⁹ означают независимо друг от друга водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, -C(O)-R⁸¹ (где R⁸¹ означает алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкоксил, арилоксигруппу, аминогруппу, моно- и ди-алкиламиногруппу, ариламиногруппу или арил(алкил)аминогруппу) или R⁸ и R⁹ вместе образуют =CR⁸²R⁸³ (где R⁸² и R⁸³ означают независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил).

3. Соединение по п.1 или 2, где Z означает N.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где W означает NH.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где Ar¹ означает необязательно замещенный фенил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где X¹ означает O или CH₂.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где X¹ означает O.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R¹ означает арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил или гетероциклилалкил.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R¹ означает гетероалкилзамещенный циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил или гетероциклил.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R¹ означает гетероциклил.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где R¹ означает гетероалкил.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R¹ означает гидроксилалкил.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где Ar¹ означает 2-замещенный фенил, 4-замещенный фенил или 2,4-дизамещенный фенил.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где Ar¹ означает 2-хлорфенил, 2-фторфенил, 2-метилфенил, 2-фтор-4-метилфенил или 2,4-дифторфенил.

15. Соединение по любому из пп.1-14 формулы I, где X² означает O и R³ означает метил, пропил или циклопропил, предпочтительно метил.

16. Соединение по любому из пп.1-14 формулы I, где X² означает NR⁷ и R³ означает метил, пропил или циклопропил, предпочтительно метил.

17. Соединение по любому из пп.1-14 формулы II, где R⁸ означает водород и R⁹ означает алкил, алкилсульфонил или -C(O)-R⁸¹ где R⁸¹ является алкилом, алкоксилем, арилоксигруппой, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппой).

18. Соединение по п.15, где Ar¹ означает 2,4-дифторфенил и R¹ означает тетрагидро-2H-пиран-4-ил, т.е., 6-(2,4-дифторфенокси)-8-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

19. Соединение по п.15, где Ar¹ означает 2,4-дифторфенил и R¹ означает тетрагидро-2H-пиран-4-ил, т.е., 6-(2,4-дифторфенокси)-8-пропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

20. Соединение по п.15, где Ar¹ означает 2,4-дифторфенил и R¹ означает тетрагидро-2H-пиран-4-ил, т.е., 6-(2,4-дифторфенокси)-8-циклопропил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он.

21. Соединение по п.15, где Ar¹ означает 2,4-дифторфенил и R¹ означает 1,3-диметил-3-гидоксибутил, т.е., 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1,3-диметилбутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он.

22. Соединение по п.21, которое является 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1(S),3-диметилбутиламино)-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-оном.

23. Соединение по п.21, которое является 6-(2,4-дифторфенокси)-2-(3-гидрокси-1(R),3-диметилбутиламино)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-оном.

24. Соединение по п.1 формулы I,

где R^2 означает ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или $-R^{21}-R^{22}$, где R^{21} означает алкилен или $-C(=O)-$ и R^{22} означает алкил или алкоксил.

25. Соединение по п.24, где R^1 означает гетероалкил или гетероциклил.

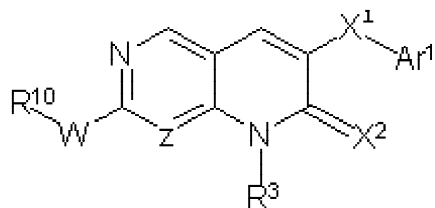
26. Соединение по п.25, где R^1 означает гетероциклил.

27. Соединение по любому из пп.24-26, где X^1 означает O, X^2 означает O и R^3 означает метил.

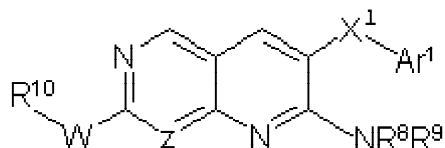
28. Соединение по любому из пп.25-27, где R^2 означает ацил.

29. Соединение по любому из пп.24-28, где Ar^1 означает 2,4-дифторфенил, R^1 означает тетрагидро-2Н-пиран-4-ил и R^2 означает ацетил.

30. Соединение формулы I' или II''



Формула I'



Формула II'',

где Z означает N или CH;

W означает S, S(O), S(O)₂ или O;

X^1 означает O, NR^4 (где R^4 означает водород или алкил), S или CR^5R^6 (где R^5 и R^6 означают независимо водород или алкил), или C=O;

X^2 означает O или NR^7 ;

Ar^1 означает арил или гетероарил;

R^{10} означает алкил, арил, аралкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, или $R^{10}W$ вместе образуют уходящую группу или гидроксил;

R^3 означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоидалкил, гетероалкил, цианалкил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} означает водород, алкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), амино-, моноалкиламино-, диалкиламиногруппу или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 означает $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} и R^{35} означают независимо водород или алкил и R^{33} означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил), или ацил;

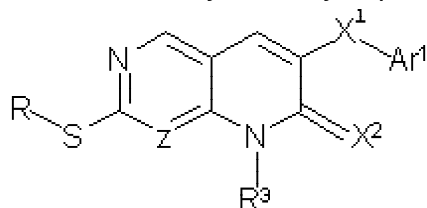
R^7 означает водород или алкил; и

R^8 и R^9 означают независимо водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, $-C(O)-R^{81}$ (где R^{81} означает алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкоксил, арилоксигруппу, аминогруппу, моно- и диалкиламиногруппу, ариламиногруппу или арил(алкил)амино группу) или

R^8 и R^9 вместе образуют $=CR^{82}R^{83}$ (где R^{82} и R^{83} означают независимо водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил).

31. Композиция, включающая фармацевтически приемлемый наполнитель, если желательно, и одно или несколько соединений по любому из пп.1-29 или их фармацевтически приемлемые соли.

32. Способ получения сульфидного соединения формулы



где Z означает N или CH;

X^1 означает O, NR^4 (где R^4 означает водород или алкил), S, CR^5R^6 (где R^5 и R^6 означают независимо водород или алкил) или $C=O$;

X^2 означает O;

Ar^1 означает арил или гетероарил;

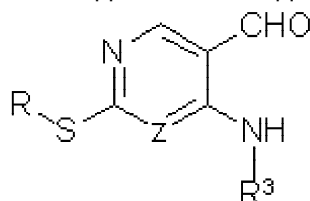
R означает алкил или арил;

R^3 означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галоидалкил, гетероалкил, цианалкил, ацил, алкилен- $C(O)-R^{31}$ (где R^{31} означает водород, алкил, гидроксил, алкоксил, амино-, моноалкиламино- или диалкиламиногруппу), амино-, моноалкиламино-, диалкиламиногруппу или $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (где Y^3 означает $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ или $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} и

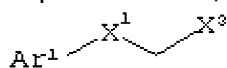
R^{35} означают независимо водород или алкил и R^{33} означает водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил);

упомянутый способ включает стадии:

взаимодействия альдегида формулы



с арильным соединением формулы

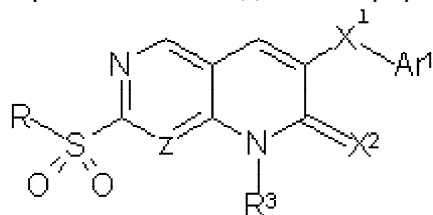


где X^3 означает $-C(=O)-OR'$ и R' означает алкил, в условиях, подходящих для получения упомянутого сульфидного соединения.

33. Способ по п.32, где Z, X^1 , Ar^1 или R^3 являются такими, как определено по любому из пп.1-29.

34. Способ по п.33, где R^3 означает водород.

35. Способ по любому из пп.32-34, дополнительно включающий получение сульфонильного соединения формулы

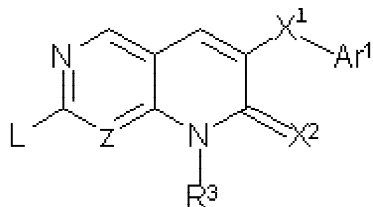


где R, Z, R^3 , X^1 , X^2 и Ar^1 являются такими, как определено в пп.32-34, включающий обработку упомянутого сульфидного соединения в окислительных условиях для получения указанного сульфонильного соединения.

36. Способ по п.35, где упомянутые окислительные условия включают

м-хлорнадбензойную кислоту, Оксон®, периодат или виды перекиси рения.

37. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-29, включающий стадии: взаимодействия соединения формулы IV



где Z, R³, X¹, X² и Ar¹ являются такими, как определено в любом из пп.1-29, и L означает уходящую группу,

с амином R¹R²NH, в котором R¹ и R² имеют такие же значения, как R¹ и R² по любому из пп.1-29, в условиях нуклеофильного замещения.

38. Способ по п.37, где L означает группу RS(O)_n-, где R является алкилом или фенильной группой и n является целым числом от 0 до 2.

39. Соединение по любому из пп.1-29, когда оно получено способом по п.37.

40. Соединение по п.30, когда оно получено способом по любому из пп.32-36.

41. Применение соединения по любому из пп.1-29 или 39 для получения лекарственного средства для лечения опосредствованных р38 нарушений, особенно, когда упомянутым опосредствованным р38 нарушением является артрит, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, респираторный дистресс-синдром у взрослых или хроническое обструктивное заболевание легких, или упомянутым опосредствованным р38 нарушением является болезнь Альцгеймера.

42. Способ лечения опосредствованного р38 нарушения, особенно, когда упомянутым опосредствованным р38 нарушением является артрит, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, респираторный дистресс-синдром у взрослых или хроническое обструктивное заболевание легких, или когда упомянутым опосредствованным р38 нарушением является болезнь Альцгеймера, включающий введение больному при необходимости такого лечения эффективного количества соединения, заявленного в любом из пп.1-29 или 39.