



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2005119151/04, 19.11.2003

(30) Приоритет: 19.11.2002 FR 0214443

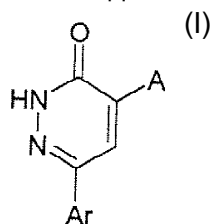
(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006 Бюл. № 02

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.06.2005

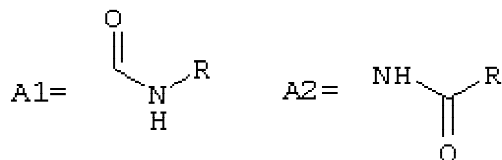
(86) Заявка РСТ:
EP 03/12950 (19.11.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/046117 (03.06.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
ХЕЛЬДЕР Свен (DE),
НАУМАНН Торстен (DE),
ШЕНАФИНГЕР Карл (DE),
УИЛЛ Дэвид Уилльям (DE),
МАТТЕР Ханс (DE),
МЮЛЛЕР Гюнтер (DE),
ЛЕ СЮИСС Доминик (FR),
БОДУЭН Бернар (FR),
РУНЕЙ Томас (FR),
АЛЛЕ Франк (FR),
ТИРАБОШИ Жилль (FR)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНОНА В КАЧЕСТВЕ GSK-ЗБЕТА-ИНГИБИТОРОВ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в которой А представляет собой А1 или А2



R представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный C₁-C₁₀-алкил, арил, арил(C₁-C₁₀-алкил)-, гетероарил, гетероарил(C₁-C₁₀-алкил)-, гетероциклил, гетероциклил(C₁-C₁₀-алкил)-, C₃-C₁₀-циклоалкил, полициклоалкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил,

где заместители выбирают из галогена, -CN, C₁-C₁₀-алкила, -NO₂, -OR₁, -C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, -NR₁R₂, -NHC(O)R₁, -C(O)NR₁R₂, -SR₁, -S(O)R₁, -SO₂R₁, -NHSO₂R₁, -SO₂NR₁R₂, -C(S)NR₁R₂, -NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, оксогруппы, -C(O)R₁, -C(NH)NH₂,

гетероциклила, С₃-С₁₀-циклоалкила, арил(С₁-С₆-алкил)-, арила, гетероарила, трифторметила, трифторметилсульфанила и трифторметоксигруппы,

и арил, гетероциклил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

Ar представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный арил или гетероарил,

где заместители выбирают из галогена, -CN, -NO₂, С₁-С₁₀-алкила, -OR₁, -C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, -NR₁R₂, -NHC(O)R₁, -C(O)NR₁R₂, -NHC(S)R₁, -C(S)NR₁R₂, -SR₁, -S(O)R₁, -SO₂R₁, -NHSO₂R₁, -SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, арила, гетероарила, арил(С₁-С₆-алкил)-, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы,

и арил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой водород, незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный С₁-С₁₀-алкил, С₃-С₁₀-циклоалкил, арил, арил(С₁-С₁₀-алкил)-, С₂-С₁₀-алкенил, С₂-С₁₀-алкинил, гетероциклил, гетероциклил(С₁-С₁₀-алкил)- или гетероарил, где заместители выбирают из галогена, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкоксигруппы, -CN, -NO₂, -NH₂, (С₁-С₆-алкил)амино-, ди(С₁-С₆-алкил)амино-, -ОН, -COOH, -COO-(С₁-С₆-алкил), -CONH₂, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы;

гетероарил представляет собой 5-10-членный ароматический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

арил представляет собой фенил, инданил, инденил или нафтил;

гетероциклил представляет собой 5-10-членный алифатический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли;

при условии, что А не представляет собой -C(O)NH(С₁-С₆-алкил) в случае, если Ar представляет собой фенил, который, по крайней мере, монозамещен гетероциклилом или гетероарилом, содержащим азот, и при условии исключения следующих соединений: 3-{4-(3,4,5-триметоксианилинокарбонил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-6-ил}-2-фенилпиразоло [1,5-а]пиридина, 3-{4-(N-карбоксиметил)карбамоил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-6-ил}-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридина, 6-(4-цианофенил)-4[(4-карбоксивбутил)аминокарбонил]-(2H)-пиридазин-3-она и 6-(4-метоксифенил)-4-метилкарбамоил-(2H)-пиридазин-3-она.

2. Соединение по п.1, в котором в формуле (I)

А представляет собой А₁;

R представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный С₁-С₁₀-алкил, арил, арил(С₁-С₁₀-алкил)-, гетероарил, гетероарил(С₁-С₁₀-алкил)-, гетероциклил, гетероциклил(С₁-С₁₀-алкил)-, С₃-С₁₀-циклоалкил, полициклоалкил, С₂-С₁₀-алкенил или С₂-С₁₀-алкинил,

где заместители выбирают из галогена, -CN, С₁-С₁₀-алкила, -NO₂, -OR₁, -C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, -NR₁R₂, -NHC(O)R₁, -C(O)NR₁R₂, -SR₁, -S(O)R₁, -SO₂R₁, -NHSO₂R₁, -SO₂NR₁R₂, -C(S)NR₁R₂, -NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, оксогруппы, -C(O)R₁, -C(NH)NH₂, гетероциклила, С₃-С₁₀-циклоалкила, арил(С₁-С₆-алкил)-, арила, гетероарила, трифторметила, трифторметилсульфанила и трифторметоксигруппы,

и арил, гетероциклил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой водород, незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный С₁-С₁₀-алкил, С₃-С₁₀-циклоалкил, арил, арил(С₁-С₁₀-алкил)-, С₂-С₁₀-алкенил, С₂-С₁₀-алкинил, гетероциклил,

гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)- или гетероарил, где заместители выбирают из галогена, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкоксигруппы, -CN, -NO₂, -NH₂, (С₁-С₆-алкил)амино-, ди(С₁-С₆-алкил)амино-, -ОН, -СООН, -СОО-(С₁-С₆-алкил), -CONH₂, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы;

гетероарил представляет собой 5-10-членный ароматический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

арил представляет собой фенил, инданил, инденил или нафтил;

гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)- представляет собой 5-10-членный алифатический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором в формуле (I)

R представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный С₁-С₁₀-алкил, арил, арил(С₁-С₁₀-алкил)-, гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)-, С₃-С₁₀-циклоалкил, гетероарил или гетероарил(С₁-С₁₀-алкил)-,

где заместители выбирают из галогена, -CN, С₁-С₁₀-алкила, -NO₂, -OR1, -C(O)OR1, -O-C(O)R1, -NR1R2, -NHC(O)R1, -C(O)NR1R2, -SR1, -S(O)R1, -SO₂R1, -NHSO₂R1, -SO₂NR1R2, -C(S)NR1R2, -NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, оксигруппы, -C(O)R1, -C(NH)NH₂, гетероцикла, С₃-С₁₀-циклоалкила, арил(С₁-С₆-алкил)-, арила, гетероарила, трифторметила, трифторметилсульфанила и трифторметоксигруппы,

и арил, гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)- и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, трифторэтоксигруппой или -ОН;

R1 и R2 независимо друг от друга представляют собой водород, незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный С₁-С₁₀-алкил, С₃-С₁₀-циклоалкил, арил, арил(С₁-С₁₀-алкил)-, С₂-С₁₀-алкенил, С₂-С₁₀-алкинил, гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)- или гетероарил, где заместители выбирают из галогена, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкоксигруппы, -CN, -NO₂, -NH₂, (С₁-С₆-алкил)амино-, ди(С₁-С₆-алкил)амино-, -ОН, -СООН, -СОО-(С₁-С₆-алкил), -CONH₂, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы;

гетероарил представляет собой 5-10-членный ароматический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

арил представляет собой фенил, инданил, инденил или нафтил;

гетероцикл(С₁-С₁₀-алкил)- представляет собой 5-10-членный алифатический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

4. Соединение по п.1 или 2, в котором в формуле (I)

Ar представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиофенил, изоксазол, бензо[b]тиофенил, бензодиоксилил или тиазоло[3,2-b][1,2,4]тиазол, или

где заместители выбирают из галогена, -CN, -NO₂, С₁-С₁₀-алкила, -OR1, -C(O)OR1, -O-C(O)R1, -NR1R2, -NHC(O)R1, -C(O)NR1R2, -NHC(S)R1, -C(S)NR1R2, -SR1, -S(O)R1, -SO₂R1, -NHSO₂R1, -SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, арила, гетероарила, арил(С₁-С₆-алкил)-, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы,

и арил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены С₁-С₆-алкилом, С₁-С₆-алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

R1 и R2 независимо друг от друга представляют собой водород, незамещенный или, по

крайней мере, монозамещенный C₁-C₁₀-алкил, C₃-C₁₀-циклоалкил, арил, арил(C₁-C₁₀-алкил)-, C₂-C₁₀-алкенил, C₂-C₁₀-алкинил, гетероциклил, гетероциклил(C₁-C₁₀-алкил)- или гетероарил, где заместители выбирают из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкоксигруппы, -CN, -NO₂, -NH₂, (C₁-C₆-алкил)амино-, ди(C₁-C₆-алкил)амино-, -ОН, -COOH, -COO-(C₁-C₆-алкил), -CONH₂, формила, трифторметила и трифторметоксигруппы;

гетероарил представляет собой 5-10-членный ароматический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

арил представляет собой фенил, инданил, инденил или нафтил;

гетероциклил представляет собой 5-10-членный алифатический моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбираемых из N, O и S;

или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1 или 2, в котором в формуле (I)

A представляет собой A1;

R представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный арил(C₁-C₆-алкил)- или гетероарил(C₁-C₆-алкил)-,

где заместители выбирают из галогена, C₁-C₆-алкила, -ОН, -О-арила, C₁-C₆-алкоксигруппы, -O-(C₁-C₆-алкилен)-N(C₁-C₆-алкил)₂, -C(O)ОН, -C(O)O-(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -NH(C₁-C₁₀-циклоалкил), -C(O)NH₂, -C(O)NH-гетероарила, -C(O)NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂(C₁-C₆-алкил), -SO₂NH₂, -C(O)-гетероциклила, -C(NH)NH₂, гетероциклила, арил(C₁-C₆-алкил)-, арила, трифторметила и трифторметоксигруппы,

и арил, гетероциклил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены C₁-C₃-алкилом, C₁-C₃-алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

гетероарил представляет собой имидазолил, тиофенил, фуранил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, бензоимидазолил, индолил или бензодиоксилил;

арил представляет собой фенил или нафтил;

гетероциклил представляет собой морфолинил, пиперазинил или пиперидинил; или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

6. Соединение по п.1 или 2, в котором в формуле (I)

A представляет собой A1;

Ar представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный фенил, пиридин-4-ил или пиримидин-4-ил,

где заместители выбирают из галогена, C₁-C₆-алкила, -ОН, C₁-C₆-алкоксигруппы, -C(O)ОН, -C(O)O-(C₁-C₆-алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -NH(C₁-C₁₀-циклоалкил), -NH(гетероциклил(C₁-C₆-алкил-)), -NH(арил(C₁-C₆-алкил-)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆-алкил), арила и гетероарила,

и арил, гетероциклил и гетероарил могут быть в свою очередь, по крайней мере, монозамещены C₁-C₃-алкилом, C₁-C₃-алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, трифторметилом, трифторметоксигруппой или -ОН;

гетероарил представляет собой пиридинил или пиримидинил;

арил представляет собой фенил или нафтил;

гетероциклил представляет собой морфолинил, пиперазинил или пиперидинил; или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

7. Соединение по п.1 или 2, в котором в формуле (I)

A представляет собой A1;

R представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный бензил,

фенилэтил, фенилпропил, пиридинилметил, пиридинилэтил или пиридинилпропил, где заместители выбирают из хлора, брома, фтора, трифторметила и карбоксигруппы; Ag представляет собой незамещенный или, по крайней мере, монозамещенный пиридин-4-ил, пиримидин-4-ил или фенил, где заместители выбирают из метиламиногруппы, этиламиногруппы, пропиламиногруппы, бутиламиногруппы, гидроксигруппы, метоксигруппы, этоксигруппы, метила, этила, пропила, (фенилэтил)аминогруппы, бензиламиногруппы и (морфолинилэтил)аминогруппы; или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или физиологически приемлемые соли.

8. Соединение по п.1 или 2, выбираемое из группы, состоящей из:

- (3-пиридин-3-илпропил)амида 6-(2-бутиламинопиримидин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- (3-пиридин-3-илпропил)амида 6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- (3-пиридин-3-илпропил)амида 6-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- (3-пиридин-3-илпропил)амида 6-(4-гидроксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(2-этиламинопиримидин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(3-хлор-4-гидроксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-({[6-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонил]амино}метил)бензойной кислоты,
- 4-({[6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонил]амино}метил)бензойной кислоты,
- (пиридин-3-илметил)амида 6-(2-бутиламинопиримидин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(4-гидрокси-3-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-[2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пиримидин-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- (3-фенилпропил)амида R-3-оксо-6-[2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 4-хлорбензиламида 6-(4-гидроксифенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 3-оксо-6-пиридин-4-ил-N-[4-(трифторметил)бензил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида,
- 4-бромбензиламида 3-оксо-6-пиридин-4-ил-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты,
- 3-оксо-6-пиридин-4-ил-N-(пиридин-3-илметил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида,
- N-(2,4-дихлорбензил)-3-оксо-6-пиридин-4-ил-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида,
- 4-хлор-2-фторбензиламида 3-оксо-6-пиридин-4-ил-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, и
- N-(4-хлорбензил)-3-оксо-6-пиридин-4-ил-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида; или его рацематы, энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, его таутомеры или

физиологически приемлемые соли.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его физиологически приемлемая соль для применения в качестве фармацевтического средства.

10. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его физиологически приемлемой соли для производства лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, при которых наблюдается фосфорилирование тау-белка.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его физиологически приемлемой соли для производства лекарственного средства, которое является ингибитором GSK-3 β .

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его физиологически приемлемой соли для производства лекарственного средства для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, удара, травм головного и спинного мозга и периферических нейропатий, ожирения, нарушений, связанных с обменом веществ, диабета типа II, первичной артериальной гипертензии, атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы, синдрома поликистоза яичников, синдрома X, иммунодефицита или рака.

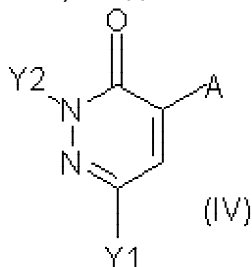
13. Применение по п.12, в котором нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-теменную деменцию, кортико-базальную дегенерацию или болезнь Пика.

14. Применение по п.12 для профилактики и/или лечения диабета типа II или болезни Альцгеймера.

15. Фармацевтический препарат, включающий эффективную дозу, по крайней мере, одного соединения или его физиологически приемлемой соли, определенных в любом из пп.1-8, и физиологически приемлемый носитель.

16. Фармацевтический препарат по п.15, который находится в форме пилюли, таблетки, лепешки, покрытой оболочкой таблетки, гранулы, капсулы, твердой или мягкой желатиновой капсулы, водного раствора, спиртового раствора, масляного раствора, сиропа, эмульсии, суспензии, пастилки, суппозитория, раствора для инъекции или инфузии, мази, настойки, крема, лосьона, порошка, спрея, терапевтических систем для чрескожного введения, назального спрея, аэрозольной смеси, микрокапсулы, имплантата, штифта или пластыря.

17. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-8, в котором
а) соединение формулы (IV)

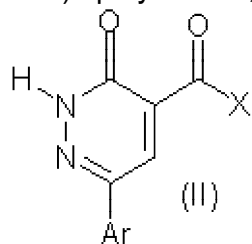


в котором Y₁ представляет собой галоген, B(OH)₂ или Sn(C₁-C₁₀-алкил) и Y₂ представляет собой H или защитную группу,

преобразовывают в присутствии палладиевого комплекса добавлением Ar-Z, где Z представляет собой B(OH)₂, B(C₁-C₁₀-алкокси)₂, Sn(C₁-C₁₀-алкил)₃, Zn(C₁-C₁₀-алкил) или галоген,

или

б) при условии, что в формуле (I) A представляет собой A1, соединение формулы (II)



в которой X представляет собой -ОН, С₁-С₁₀-алкоксигруппу, хлор или -О-С(О)О-
(С₁-С₁₀-алкил), преобразовывают добавлением RNН₂.

RU 2005119151 A

RU 2005119151 A