



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007124328/04, 25.11.2005

(30) Конвенционный приоритет:
29.11.2004 DE 102004057618.1

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2009 Бюл. № 5

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.06.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/056247 (25.11.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/056607 (01.06.2006)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ
ГМБХ (DE)

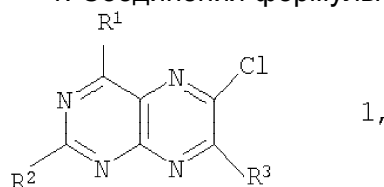
(72) Автор(ы):

МАРТИРЕС Домник (DE),
МАКК Юрген (DE),
ДОЛЛИНГЕР Хорст (DE),
НИКОЛАУС Петер (DE),
ЙЮНГ Биргит (DE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПТЕРИДИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Формула изобретения

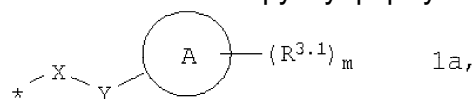
1. Соединения формулы 1



в которой R¹ обозначает насыщенный либо ненасыщенный пяти-, шести- или семичленный гетероцикл, который может содержать атом азота и дополнительно еще один атом, выбранный из группы, включающей азот, серу и кислород,

R² обозначает пяти-, шести- или семичленный гетероцикл, который может содержать атом азота и дополнительно еще один атом, выбранный из группы, включающей азот, серу и кислород,

R³ обозначает группу формулы 1a



где A обозначает одноядерную гетероциклическую структуру или бициклическую структуру, необязательно содержащую один или несколько гетероатомов,

X обозначает NR^{3.2}, O или S,

Y обозначает C₁-C₄алкилен, замещенный одним или несколькими остатками R^{3.3},

m обозначает 0, 1 или 2,

$R^{3.1}$ в каждом случае независимо обозначает C_1 - C_4 алкил, арил, $COOR^{3.1.1}$, $CONR^{3.1.1}R^{3.1.2}$, CN, $NR^{3.1.1}R^{3.1.2}$, $NHCOR^{3.1.1}$, $OR^{3.1.1}$,

O- C_1 - C_4 галоалкил, $SO_2R^{3.1.1}$, SO_2NH_2 , галоген, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкил- $CONH_2$, O- C_1 - C_6 алкил- NH_2 , O- C_3 - C_6 циклоалкил или O- C_1 - C_4 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкил, где

$R^{3.1.1}$ представляет собой H или C_1 - C_4 алкил,

$R^{3.1.2}$ представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, или

$R^{3.1}$ образует совместно с двумя атомами циклической структуры A 5- или 6-членный карбоцикл или 5- или 6-членный гетероцикл, который может содержать один или несколько атомов кислорода или азота,

$R^{3.2}$ обозначает H или C_1 - C_6 алкил,

$R^{3.3}$ в каждом случае независимо обозначает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил-ОН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил-ОН, O- C_1 - C_6 алкил, COOH, COO- C_1 - C_6 алкил или ONH_2 ,

$R^{3.3}$ образует совместно с одним или двумя атомами углерода заместителя

Y карбоцикл с 3, 4, 5 или 6 атомами углерода,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

2. Соединения формулы 1 по п.1, в которых

R^1 обозначает насыщенный либо ненасыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл, который может содержать атом азота и дополнительно еще один атом, выбранный из группы, включающей азот и серу,

R^2 обозначает пяти- или шестичленный гетероцикл, который может содержать один или два атома азота,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

3. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R^1 обозначает насыщенный либо ненасыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл, который содержит атом азота и необязательно дополнительный атом серы,

R^2 обозначает шестичленный гетероцикл, который содержит два атома азота, а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

4. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R^3 обозначает группу общей формулы 1a, где

A обозначает пяти-, шести- или семичленный ароматический или неароматический гетероцикл или ароматическую либо неароматическую бициклическую структуру, состоящую из восьми, девяти или десяти атомов и необязательно содержащую один, два или три гетероатома,

X обозначает $NR^{3.2}$, O или S,

Y обозначает C_1 - C_4 алкилен, замещенный одним или несколькими остатками $R^{3.3}$, m обозначает 0, 1 или 2,

$R^{3.1}$ в каждом случае независимо обозначает C_1 - C_4 алкил, арил, $COOR^{3.1.1}$, $CONR^{3.1.1}R^{3.1.2}$, CN, $NR^{3.1.1}R^{3.1.2}$, $NHCOR^{3.1.1}$, $OR^{3.1.1}$,

O- C_1 - C_4 галоалкил, $SO_2R^{3.1.1}$, SO_2NH_2 или галоген, где

$R^{3.1.1}$ представляет собой H или C_1 - C_6 алкил,

$R^{3.1.2}$ представляет собой H или C_1 - C_6 алкил,

$R^{3.2}$ обозначает H или C_1 - C_6 алкил,

$R^{3.3}$ в каждом случае независимо обозначает водород, C_1 - C_6 алкил,

C_1 - C_6 алкил-ОН, C_3 - C_6 циклоалкил, O- C_1 - C_6 алкил, COOH,

COO- C_1 - C_6 алкил или $CONH_2$,

$R^{3.3}$ образует совместно с одним или двумя атомами углерода заместителя

Y карбоцикл с 3, 4, 5 или 6 атомами углерода,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

5. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R^3 обозначает группу общей формулы 1а, где

А обозначает пяти-, шести- или семичленный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, или ароматическую либо неароматическую бициклическую структуру, состоящую из восьми, девяти или десяти атомов и необязательно содержащую один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу,

Х обозначает $NR^{3,2}$, О или S,

Y обозначает C_1 - C_2 алкилен, замещенный одним или несколькими остатками $R^{3,3}$, m обозначает 0, 1 или 2,

$R^{3,1}$ в каждом случае независимо обозначает C_1 - C_4 алкил, арил, $COOH$, $COO-C_1-C_4$ алкил, $CONH_2$, CN , NH_2 , $NHCO-C_1-C_4$ алкил, OH , $O-C_1-C_4$ алкил, $O-C_1-C_4$ галоалкило, $SO_2-C_1-C_4$ алкил, SO_2NH_2 , или галоген,

$R^{3,2}$ обозначает H или C_1 - C_4 алкил,

$R^{3,3}$ обозначает H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкил-ОН, C_3 - C_6 циклоалкил, $O-C_1-C_4$ алкил, $COOH$, $COO-C_1-C_4$ алкил или $CONH_2$,

$R^{3,3}$ образует совместно с одним или двумя атомами углерода заместителя Y карбоцикл с 3, 5 или 6 атомами углерода,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

6. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R^3 обозначает группу общей формулы 1а, где

А обозначает пяти-, шести- или семичленный ароматический гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, или ароматическую либо неароматическую бициклическую структуру, состоящую из восьми, девяти или десяти атомов и необязательно содержащую один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу,

Х обозначает $NR^{3,2}$, О или S,

Y обозначает C_1 - C_2 алкилен, замещенный одним или несколькими остатками $R^{3,3}$, m обозначает 0, 1 или 2,

$R^{3,1}$ в каждом случае независимо обозначает метил, этил, пропил, Ph, $COOH$, $COOMe$, $CONH_2$, CN , NH_2 , $NHCOMe$, OH , OMe , OEt , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2Me , SO_2NH_2 , F, Cl или Br,

$R^{3,2}$ обозначает H или C_1 - C_4 алкил,

$R^{3,3}$ обозначает H, метил, этил, пропил, бутил, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $C(CH_2)_2OH$, циклопропил, $COOH$, $COOMe$, $COOEt$, $COOPr$, $CONH_2$, OMe , OEt или OPr ,

$R^{3,3}$ образует совместно с одним или двумя атомами углерода заместителя Y карбоцикл с 3, 5 или 6 атомами углерода,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

7. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R^3 обозначает группу общей формулы 1а, где

А обозначает пяти-, шести- или семичленный ароматический гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу, или ароматическую либо неароматическую бициклическую структуру, состоящую из восьми, девяти или десяти атомов и необязательно содержащую один, два или три гетероатома, независимо друг от друга выбранных из группы, включающей кислород, азот и серу,

Х обозначает $NR^{3,2}$, О или S,

Y обозначает C_1 - C_2 алкилен, замещенный одним или несколькими остатками $R^{3,3}$,

m обозначает 0, 1 или 2,

R^{3.1} обозначает метил, изопропил или трет-бутил,

R^{3.2} обозначает H или метил,

R^{3.3} обозначает H или метил,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

8. Соединения формулы 1 по п.1 или 2, в которых

R³ обозначает группу общей формулы 1a, где

A обозначает тиафенил, фуранил, пиразол, пиридинил, изоксазол,

тиазол, бензимидазол, бензо[b]тиофен, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин или оксазол,

X обозначает NR^{3.2} или O,

Y обозначает C₁-C₂алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими остатками R^{3.3},

m обозначает 0, 1 или 2,

R^{3.1} обозначает метил,

R^{3.2} обозначает H,

R^{3.3} обозначает H,

а также их фармакологически приемлемые соли, диастереомеры, энантиомеры, рацематы, гидраты или сольваты.

9. Соединения по п.1 или 2 в качестве лекарственных средств.

10. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для лечения заболеваний, лечение которых возможно путем ингибирования фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4).

11. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для лечения недомоганий, обусловленных нарушением функции дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, либо заболеваний дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, а также воспалительных заболеваний суставов, кожи или глаз, онкологических заболеваний и заболеваний периферической или центральной нервной системы.

12. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для предупреждения и лечения заболеваний дыхательных путей или легких, связанных с повышенным слизиобразованием, воспалениями и/или обструктивными заболеваниями дыхательных путей.

13. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

14. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний, таких как хроническое обструктивное заболевание легких, хронический синусит, астма, болезнь Крона, язвенный колит.

15. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для предупреждения и лечения заболеваний периферической или центральной нервной системы, таких как депрессия, биполярная или маниакальная депрессия, острые и хронические состояния страха, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, острый и хронический множественный склероз и острые и хронические болевые состояния, а также повреждения головного мозга вследствие апоплексического удара, гипоксии или черепно-мозговой травмы.

16. Применение соединений по одному из пп.1-8 для приготовления медикамента, предназначенного для лечения онкологических заболеваний, таких как острые и хронические лейкозы, острый лимфолейкоз и острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз и хронический миелолейкоз, а также костные опухоли, такие как остеосаркома, и все разновидности глиом, такие как олигодендроглиома и глиобластома.

17. Применение по одному из пп.9-16 с уменьшенными побочными действиями при лечении.

18. Применение по одному из пп.9-16 при котором уменьшенные побочные действия
выбраны из группы, включающей рвоту и тошноту.

RU 2007124328 A

RU 2007124328 A