



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003121015/04, 30.11.2001

(30) Приоритет: 18.12.2000 DE 10063173.8

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2005 Бюл. № 4

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 18.07.2003

(86) Заявка РСТ:
EP 01/14039 (30.11.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/50039 (27.06.2002)

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

(71) Заявитель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

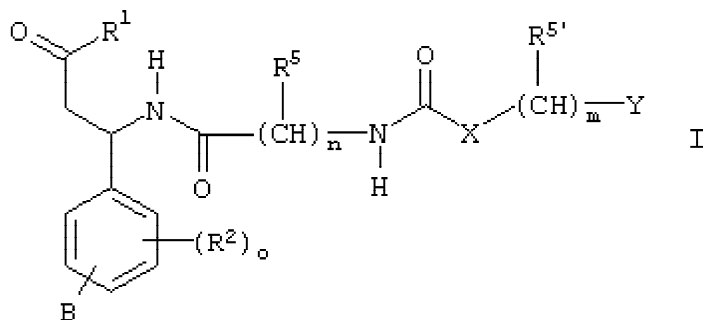
(72) Автор(ы):
ШТЕЛЕ Вольфганг (DE),
ДЖОНЧИК Альфред (DE),
ШТАДТ Оливер (DE),
ГУДМАН Саймон (DE)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ И КАРБАМАТА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРИНА**

Формула изобретения

1. Производные формулы

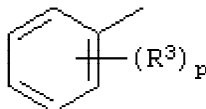


в которой

X представляет собой O или NR⁵,

Y представляет собой -N(R⁵)R⁴, -C(=NR⁷)-NHR⁷ или -C(=NR⁹)-NHR⁷,

B представляет собой H или



R представляет собой H, A, циклоалкил, Ar, арилалкил или Pol,

R¹ представляет собой OR или N(R)₂,

R² и R³ каждый, независимо один от другого, представляют собой H, A, Hal, NO₂, OR, N(R)₂, CN, CO-R, SO₃R, SO₂R, NH-C(O)A или SR,

R⁴ представляет собой H, R⁷, -C(=NR⁷)-NHR⁷, -C(=NR⁹)-NHR⁷, -C(=CH-NO₂)-NHR⁷ или

Het,

R⁵ и R^{5'} каждый, независимо один от другого, представляют собой H или A,

R⁶ представляет собой Hal или NO₂,

R⁷ представляет собой H, -C(O)R⁸, -C(O)-Ar, R⁸, COOR⁸, COO-(CH₂)_o-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁸ или SO₂-Het,

R⁸ представляет собой A или циклоалкил,

R⁹ представляет собой CN или NO₂,

A представляет собой алкил, который имеет от 1 до 8 атомов углерода, где алкильные группы могут быть монозамещены или полизамещены R⁶ и/или углеродная цепь алкила может прерываться -O-,

Ar представляет собой фенил, нафтил, антрил или бифенилил, каждый из которых является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным A, OH, OA, CN, NO₂ или Hal,

циклоалкил представляет собой циклоалкил, который имеет от 3 до 15 атомов углерода,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

Het представляет собой насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноциклический или бициклический гетероциклический радикал, который имеет от 5 до 10 кольцевых членов, в котором могут присутствовать 1 или 2 атома N и/или 1 или 2 атома S или O, и гетероциклический радикал может быть монозамещен или дизамещен =O, A, NO₂, NHCOA или NHA,

Pol представляет собой твердую фазу без терминальных функциональных групп,

n и m каждый, независимо один от другого, представляют собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

o представляют собой 1, 2, 3 или 4,

p представляют собой 1, 2, 3, 4 или 5,

и их физиологически приемлемые соли и сольваты.

2. Соединения формулы I в соответствии с п.1, характеризующиеся тем, что R² представляет собой OR.

3. Соединения формулы I в соответствии с пп.1 и 2, характеризующиеся тем, что R¹ представляет собой OR и X представляет собой O.

4. Соединения формулы I в соответствии с пп.1 и 2, характеризующиеся тем, что R¹ представляет собой OR и X представляет собой NR⁵.

5. Соединения в соответствии с п.1:

а)

3-бифенил-4-ил-3-{2-[3-(пиридин-2-иламино)пропоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

б)

3-бифенил-4-ил-3-{2-[3-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]этанойл-амино}пропионовая кислота,

в)

3-(3'-хлорбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

г)

3-(4'-хлорбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

д)

3-(3'-фторбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

е)

3-(2'-фторбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

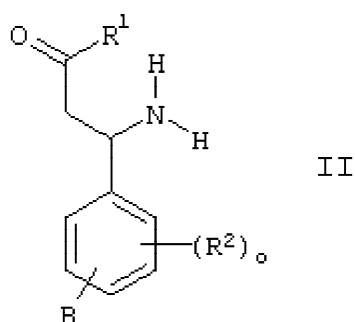
ж)

3-(4'-метилбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,

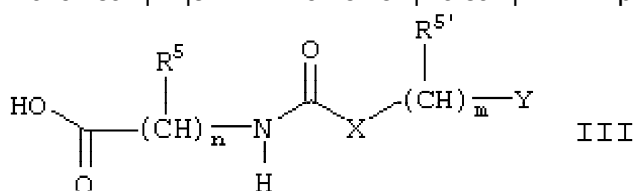
- з)
3-(3'-хлор-4'-фторбифенил-4-ил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбонил-амино]этанойламино}пропионовая кислота,
и)
3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]этанойламино}-3-(4'-трифторметилбифенил-4-ил)пропионовая кислота,
к)
3-{2-[2-(1Н-бензимидазол-2-иламино)этоксикарбониламино]этанойламино}-3-бифенил-4-илпропионовая кислота,
л)
(3R)-3-бифенил-4-ил-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]этанойл-амино}пропионовая кислота,
м) метил
3-бифенил-4-ил-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионат,
н)
3-(3,5-дихлорфенил)-3-{2-[2-(пиридин-2-иламино)этоксикарбониламино]-этанойламино}пропионовая кислота,
о)
3-бифенил-4-ил-3-(2-{3-[3-(пиридин-2-иламино)пропил]уреидо}этанойламино)-пропионовая кислота,
п)
3-(2-{3-[2-(1Н-бензимидазол-2-иламино)этил]уреидо}этанойламино)-3-бифенил-4-илпропионовая кислота,
р)
3-бифенил-4-ил-3-(2-{3-[2-(пиридин-2-иламино)этил]уреидо}этанойламино)-пропионовая кислота,
с)
3-(4'-хлорбифенил-4-ил)-3-(2-{3-[3-(пиридин-2-иламино)пропил]уреидо}-этанойламино)пропионовая кислота,
т)
3-(2-{3-[3-(1Н-бензимидазол-2-иламино)пропил]уреидо}этанойламино)-3-бифенил-4-илпропионовая кислота и их физиологически приемлемые соли и сольваты.

6. Способ получения соединений формулы I в соответствии с одним или большим количеством п.1-5, и их солей и сольватов, характеризующиеся тем, что

(а) соединение формулы II

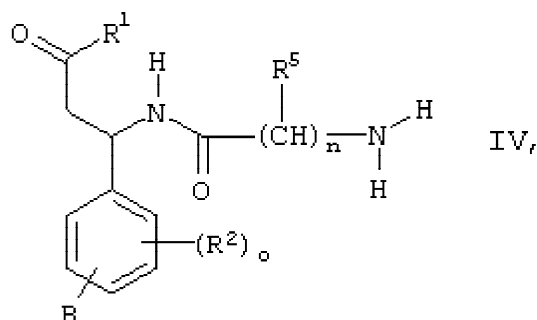


в которой B, R, R¹, R², R³, o и p являются такими как определено в пунктах 1-4, но R≠H, и в которой свободные гидроксильные или аминогруппы, как заместители R² или R³, являются защищенными с помощью защитных групп, реагирует с соединением формулы III

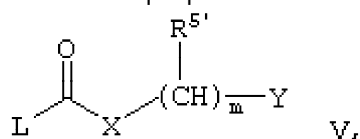


в которой X, Y, R⁵, R^{5'}, n и m являются такими как определено в пунктах 1-4, и, при желании, радикал R≠H превращают в радикал R=H, и любые защитные группы на R² и/или R³ удаляют, или

(б) соединение формулы IV



в которой B, R, R¹, R², R³, R⁵, n, o и p являются такими как определено в пунктах 1-4, но R≠H, и в которой свободные гидроксильные или аминогруппы, как заместители R² или R³, являются защищенными с помощью защитных групп, реагирует с соединением формулы V



в которой X, Y, R^{5'} и m являются такими как определено в пунктах 1-4, и L представляет собой Cl, Br, OH или реактивную эстерифицированную OH группу, и, при желании, радикал R≠H превращают в радикал R=H, и любые защитные группы на R и/или R удаляют, или

(в) в соединении формулы I, один или большее количество радикалов R, R¹, R², R³, R⁴ и/или R⁵ превращают в один или большее количество радикалов R, R¹, R², R³, R⁴ и/или R⁵ путем, например,

vii) алкилирования гидроксильной группы,

viii) гидролиза сложной эфирной группы в карбоксильную группу,

ix) эстерификации карбоксильной группы,

x) алкилирования аминогруппы,

xi) взаимодействия арилбромидов или йодидов с борными кислотами при помощи конденсирования Сузуки с получением соответствующих продуктов конденсации, или

xii) ацилирования аминогруппы,

и/или

превращения основного или кислотного соединения формулы I в одно из его солей или сольватов путем обработки кислотой или основанием.

7. Соединения формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и их физиологически приемлемые соли или сольваты, в качестве медикаментов.

8. Соединения формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и их физиологически приемлемые соли или сольваты, в качестве ингибиторов интегрин.

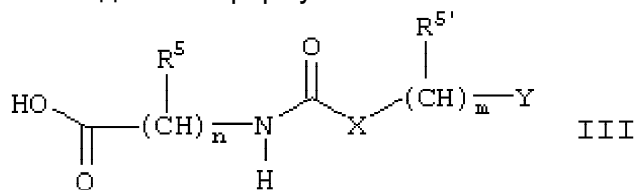
9. Фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит, по крайней мере, одно соединение формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и/или одну из его физиологически приемлемых солей или сольватов и фармацевтически приемлемый вспомогательный агент.

10. Применение соединений формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и/или их физиологически приемлемых солей или сольватов для получения медикамента.

11. Применение соединений формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и/или их физиологически приемлемых солей или сольватов для получения медикамента для лечения тромбоза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, атеросклероза, воспаления, опухолей, остеопороза, инфекций, ревматоидного артрита, диабетической ретинопатии и рестеноза после ангиопластики.

12. Применение соединений формулы I, в соответствии с одним или большим количеством пп.1-5, и/или их физиологически приемлемых солей или сольватов в патологических процессах, которые поддерживаются или распространяются при помощи ангиогенеза.

13. Соединения формулы III



в которой

X представляет собой O или NR⁵,

Y представляет собой –N(R⁵)R⁴, –C(=NR⁷)-NHR⁷ или –C(=NR⁹)-NHR⁷,

R⁴ представляет собой H, R⁷, –C(=NR⁷)-NHR⁷, –C(=NR⁹)-NHR⁷, –C(=CH-NO₂)-NHR⁷ или Het,

R⁵ и R^{5'} каждый, независимо один от другого, представляют собой H или A,

R⁷ представляет собой H, –C(O)R⁸, –C(O)-Ar, R⁸, COOR⁸, COO-(CH₂)_o-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁸ или SO₂-Het,

R⁸ представляет собой A или циклоалкил,

R⁹ представляет собой CN или NO₂,

A представляет собой алкил, который имеет от 1 до 8 атомов углерода, где алкильные группы могут быть монозамещены или полизамещены R⁶ и/или углеродная цепь алкила может прерываться –O–,

Ar представляет собой фенил, нафтил, антрил или бифенилил, каждый из которых является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным A, OH, OA, CN, NO₂ или Hal,

циклоалкил представляет собой циклоалкил, который имеет от 3 до 15 атомов углерода,

Het представляет собой насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноциклический или бициклический гетероциклический радикал, который имеет от 5 до 10 кольцевых членов, в котором могут присутствовать 1 или 2 атома N и/или 1 или 2 атома S или O, и гетероциклический радикал может быть монозамещен или дизамещен =O, A, NO₂, NHCOA или NHA,

n и m каждый, независимо один от другого, представляют собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и их физиологически приемлемые соли и сольваты.