

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012134636/04, 12.01.2011

Приоритет(ы):

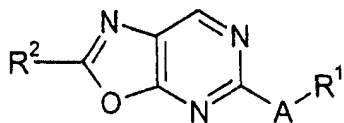
(30) Конвенционный приоритет:
14.01.2010 EP 10305044.9

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2014 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.08.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2011/050303 (12.01.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/086081 (21.07.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"(71) Заявитель(и):
САНОФИ (FR)(72) Автор(ы):
**КАДЕРАЙТ Дитер (DE),
ШЕФЕР Маттиас (DE),
ХАХТЕЛЬ Штефани (DE),
ДИТРИХ Аксель (DE),
ХЮБШЛЕ Томас (DE),
ХИСС Катрин (DE)**(54) **2,5-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗОЛОПИРИМИДИНА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений



где

А выбран из NH, O и S;

R¹ выбран из (C₁-C₆)-алкила, (C₂-C₆)-алкенила, (C₂-C₆)-алкинила, (C₃-C₇)-циклоалкил-

C_uH_{2u}- и Het-C_vH_{2v}-, где u и v выбраны из 1 и 2, или R¹ представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, которое включает 0, 1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R¹¹;

R^2 выбран из фенила и остатка ароматического 5-6-членного моноциклического гетероцикла, который содержит в кольце 1, 2 или 3 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, где один из атомов азота кольца может нести на себе атом водорода или заместитель R^{21} и где фенил и остаток ароматического гетероцикла являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{22} ;

R^{11} выбран из галогена, (C_1-C_4) -алкила, (C_3-C_7) -циклоалкила, гидроксильной группы, (C_1-C_4) -алкилокси, оксогруппы, (C_1-C_4) -алкил-S(O)_m-, аминогруппы, (C_1-C_4) -алкиламино, ди((C_1-C_4)-алкил)амино, (C_1-C_4) -алкилкарбониламино, (C_1-C_4) -алкилсульфониламино, нитрогруппы, цианогруппы, (C_1-C_4) -алкилкарбонила, аминосульфонила, (C_1-C_4) -алкиламиносульфонила и ди ((C_1-C_4)-алкил) аминосульфонила;

R^{21} выбран из (C_1-C_4) -алкила, (C_3-C_7) -циклоалкил- C_wH_{2w} - и оксигруппы, где w выбран из 0, 1 и 2;

R^{22} выбран из галогена, гидроксильной группы, (C_1-C_4) -алкил-, (C_1-C_4) -алкилокси, (C_1-C_4) -алкил-S(O)_m-, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксикарбонила, (C_1-C_4) -алкилоксикарбонила, аминокрбонила, аминосульфонила, R^{23} и R^{23} -O-;

R^{23} представляет собой остаток насыщенного 3-7-членного моноциклического или бициклического кольца, которое включает в себя 0, 1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный заместитель и один из атомов серы кольца может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода одинаковыми или разными заместителями R^{24} ;

R^{24} выбран из галогена, (C_1-C_4) -алкила, гидроксильной и оксогруппы;

Нет представляет собой остаток насыщенного 4-7-членного моноциклического гетероцикла, который содержит в кольце 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, и который присоединен через атом углерода кольца, где остаток гетероцикла является необязательно замещенным одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C_1-C_4) -алкила;

m выбран из 0, 1 и 2, где все численные значения m являются независимыми друг от друга;

где все циклоалкильные группы, независимо друг от друга и независимо от других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C_1-C_4) -алкила;

где все алкильные, C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} , алкенильные и алкинильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими фтор-заместителями,

за исключением соединений 5-метилмеркапто-2-фенилоксазоло[5,4-d]пиримидин и 5-этилмеркапто-2-фенилоксазоло[5,4-d]пиримидин.

2. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где

А выбран из атомов О и S.

3. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где R^1 выбран из (C_3-C_7) -циклоалкил- C_uH_{2u} - и $Het-C_vH_{2v}$ -, где u и v выбраны из 1 и 2, или R^1 представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, которое включает 0, 1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, О и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{11} .

4. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где R^2 выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{22} .

5. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по одному или нескольким из пп.1-4, где

А выбран из О и S;

R^1 выбран из (C_3-C_7) -циклоалкил- C_uH_{2u} - и $Het-C_vH_{2v}$ -, где u и v выбраны из 1 и 2, или R^1 представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, которое включает 0, 1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, О и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{11} ;

R^2 выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{22} .

6. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где

А выбран из О и S;

R^1 выбран из (C_3-C_7) -циклоалкил- C_uH_{2u} - и $Het-C_vH_{2v}$ -, где u и v выбраны из 1 и 2, или R^1 представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, которое включает 0, 1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, О и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный

заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{11} ;

R^2 выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{22} .

7. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где А представляет собой О.

8. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по одному или нескольким из пп.1-4 или 6, где

А представляет собой О;

R^1 выбран из (C_3-C_7) -циклоалкил- C_uH_{2u} - и $Het-C_vH_{2v}$ -, где u и v выбраны из 1 и 2, или R^1 представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического кольца, которое включает 0, 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{11} ;

R^2 выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{22} ;

R^{11} выбран из галогена, (C_1-C_4) -алкила, (C_1-C_4) -алкилокси и цианогруппы;

R^{22} выбран из галогена, гидроксильной группы, (C_1-C_4) -алкил-, (C_1-C_4) -алкилокси, цианогруппы, R^{23} и R^{23} -O-;

R^{23} представляет собой остаток насыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, которое включает 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C_1-C_4) -алкильный заместитель и один из атомов серы кольца может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R^{24} ;

R^{24} выбран из атома фтора, (C_1-C_4) -алкила и гидроксильной группы;

Нет представляет собой остаток насыщенного 4-7-членного, моноциклического гетероцикла, который содержит в кольце 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, и который присоединен через атом углерода кольца, где остаток гетероцикла является необязательно замещенным одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из фтора и (C_1-C_4) -алкила;

где все циклоалкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых

других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C₁-C₄)-алкила;

где все алкильные, C_uH_{2u} и C_vH_{2v} группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими фтор-заместителями.

9. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где А представляет собой О;

R¹ выбран из (C₃-C₇)-циклоалкил-C_uH_{2u}- и Het-C_vH_{2v}-, где u и v выбраны из 1 и 2, или R¹ представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного моноциклического кольца, которое включает 0, 1 или 2 одинаковых или разных гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и один или два атома серы кольца могут нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R¹¹;

R² выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²²;

R¹¹ выбран из галогена, (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкилокси и цианогруппы;

R²² выбран из галогена, гидроксильной группы, (C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкилокси, цианогруппы, R²³ и R²³-O-;

R²³ представляет собой остаток насыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, которое включает 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где один или два атома азота кольца могут нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и один из атомов серы кольца может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²⁴;

R²⁴ выбран из атома фтора, (C₁-C₄)-алкила и гидроксильной группы;

Нет представляет собой остаток насыщенного 4-7-членного, моноциклического гетероцикла, который содержит в кольце 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, и который присоединен через атом углерода кольца, где остаток гетероцикла является необязательно замещенным одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из фтора и (C₁-C₄)-алкила;

где все циклоалкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C₁-C₄)-алкила;

где все алкильные, C_uH_{2u} и C_vH_{2v} группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими фтор-заместителями.

10. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по одному или нескольким из пп.1-4, 6, 7 или 9, где

A представляет собой O;

R¹ представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-7-членного моноциклического кольца, которое включает 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где атом азота в кольце может нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и атом серы в кольце может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода в кольце одинаковыми или разными заместителями R¹¹;

R² выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²²;

R¹¹ выбран из галогена, (C₁-C₄)-алкила и (C₁-C₄)-алкилокси;

R²² выбран из галогена, гидроксильной группы, (C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкилокси, R²³ и R²³-O-;

R²³ представляет собой остаток насыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, которое включает в себя 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где один или два атома азота в кольце могут нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и один из атомов серы в кольце может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²⁴;

R²⁴ выбран из атома фтора, (C₁-C₄)-алкила и гидроксильной группы;

где все циклоалкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C₁-C₄)-алкила;

где все алкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими фтор-заместителями.

11. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, где

A представляет собой O;

R¹ представляет собой остаток насыщенного или ненасыщенного 3-7-членного моноциклического кольца, которое включает 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где атом азота в кольце может нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и атом серы в кольце может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода в кольце одинаковыми или разными заместителями R¹¹;

R² выбран из фенила и пиридинила, где атом азота пиридинила может нести на себе

окси-заместитель и где фенил и пиридинил являются необязательно замещенными по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²²;

R¹¹ выбран из галогена, (C₁-C₄)-алкила и (C₁-C₄)-алкилокси;

R²² выбран из галогена, гидроксильной группы, (C₁-C₄)-алкил-, (C₁-C₄)-алкилокси, R²³ и R²³-O-;

R²³ представляет собой остаток насыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, которое включает в себя 0 или 1 гетероатом, выбранный из атомов N, O и S, где один или два атома азота в кольце могут нести на себе атом водорода или (C₁-C₄)-алкильный заместитель и один из атомов серы в кольце может нести на себе одну или две оксогруппы и где остаток кольца является необязательно замещенным по одному или нескольким атомам углерода кольца одинаковыми или разными заместителями R²⁴;

R²⁴ выбран из атома фтора, (C₁-C₄)-алкила и гидроксильной группы;

где все циклоалкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из атома фтора и (C₁-C₄)-алкила;

где все алкильные группы, независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей, являются необязательно замещенными одним или несколькими фтор-заместителями.

12. Соединение формулы I в любой из его стереоизомерных форм или в виде смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по одному или нескольким из пп.2 или 6, где А представляет собой О.

13. Соединение формулы I или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по одному или нескольким из пп.1-4, 6, 7, 9 или 11, выбранные из соединений.

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2,6-диметилфенол,

5-(2-фторфенокси)-2-(3-метоксифенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]фенол,

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3-метилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3-трифторметилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилфенол,

2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-5-феноксиоксазоло[5,4-d]пиримидин,

2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-5-(пиридин-3-илокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин, и

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2-трифторметилфенол.

14. Соединение формулы I или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений по п.1, выбранные из соединений

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2,6-диметилфенол,

5-(2-фторфенокси)-2-(3-метоксифенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

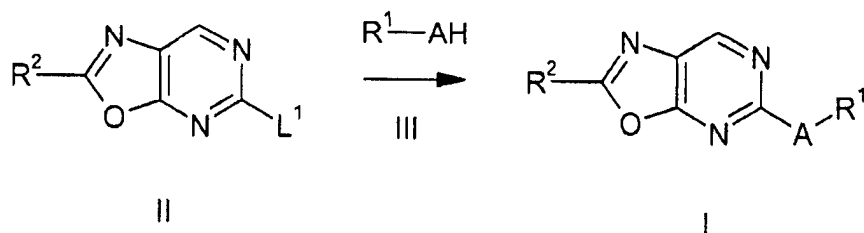
4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]фенол,

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3-метилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

5-(2-фторфенокси)-2-(4-метокси-3-трифторметилфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин,

4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилфенол,
2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-5-феноксиоксазоло[5,4-d]пиримидин,
2-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-5-(пиридин-3-илокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин, и
4-[5-(2-фторфенокси)оксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил]-2-трифторметилфенол.

15. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-14, включающий взаимодействие соединения формулы II с соединением формулы III



где группы A, R¹ и R² в соединениях формул II и III принимают значения, определенные для соединений формулы I, и дополнительно функциональные группы могут быть представлены в защищенной форме или в форме предшественника группы, и группа L¹ представляет собой атом галогена или группу формулы -S(O)-Alk или -S(O)₂-Alk, где Alk представляет собой (C₁-C₄)-алкил.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I по любому из пп.1-14, его физиологически приемлемую соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений, и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 11 или 14 или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений для применения в качестве фармацевтического средства.

18. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 11 или 14 или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений для лечения расстройств, связанных с заживлением ран.

19. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 11 или 14 или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений для заживления ран.

20. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 11 или 14 или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений для заживления ран у пациентов с сахарным диабетом.

21. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 11 или 14 или его физиологически приемлемая соль или физиологически приемлемый сольват любого из указанных соединений для лечения синдрома диабетической стопы.