

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

(21)(22) Заявка: 2012138580/04, 10.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.03.2010 GB 1004179.6

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2014 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.10.2012(86) Заявка РСТ:
GB 2011/050478 (10.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/110859 (15.09.2011)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

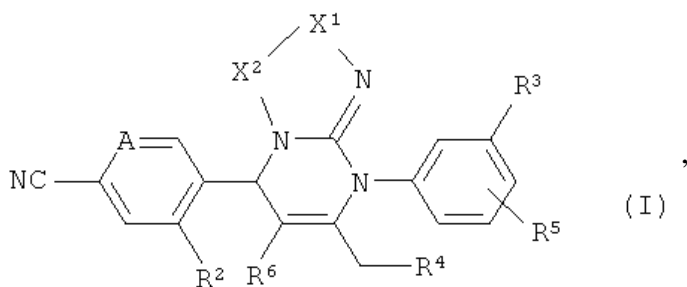
Къези Фармачеутичи С.п.А. (ИТ)

(72) Автор(ы):

ЭДУАРДС Кристие (GB),
КУЛАГОВСКИ Януш (GB),
ФИНЧ Гарри (GB)(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, ТАКИХ КАК COPD**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



где

А представляет собой C-R¹ или N;

R¹ и R² выбраны из водорода, галогена, нитро, циано, -S(O)_nR⁷, amino, моно- или ди-C₁-C₆-алкиламино, -NHCOR⁸, -NH(C=O)NHR⁹, -NH₂SO₂R¹⁰, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, гидроксила, C₁-C₆-алкокси или C₂-C₆-алкенилокси, где C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-алкокси могут быть дополнительно замещены одним-тремя идентичными или разными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C₁-C₄-алкокси;

n равно 0, 1 или 2;

R^4 представляет собой водород;

R^3 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена и C_1 - C_6 -алкила, который может быть дополнительно замещен галогеном;

R^6 выбран из водорода, нитрила ($-CN$), $-COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$ и гетероарила, где R^A и R^B независимо представляют собой возможно замещенный (C_1 - C_6)алкил, фенил или моноциклический гетероарил, имеющий 5 или 6 атомов в кольце, или R^A и R^B , когда они присоединены к одному и тому же атому азота, образуют кольцо циклического амина;

R^7 выбран из C_1 - C_6 -алкила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, амина, моно- или ди- C_1 - C_4 -алкиламина, гидроксикарбонила, аминокарбонила, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила или C_2 - C_6 -алкенила, где C_3 - C_6 -циклоалкил может быть замещен одним или более C_1 - C_4 -алкилом, гидроксильной группой и C_1 - C_4 -алкокси, и фенил может быть замещен одним или более галогеном, циано, C_1 - C_4 -алкилом, дифторметилом, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси и C_1 - C_4 -алкокси;

R^8 и R^9 независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила, и R^{10} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

$-X^1-X^2-$ представляет собой $-CR^{15}=N-$ или $-NR^{19}-CO-$;

R^{15} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой радикал формулы $-[Y]_m-[Alk^1]_p-[Q]_t-[Alk^2]_q-Z$, где

Y представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^E-$, $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-(C=O)NR^E-$, $-NR^E(C=O)-$, $-NR^E-C_1-C_4$ -алкил- или $-C_1-C_4$ -алкил- $-NR^E-$, $-S(O)_2NR^E-$, $-NR^ES(O)_2-$, где R^E представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил;

m , p , q и t независимо означают 0 или 1;

Alk^1 и Alk^2 , каждый независимо, представляют собой C_1 - C_6 -алкиленовый радикал;

Q представляет собой двухвалентный моно- или бициклический карбоциклический или гетероциклический радикал, имеющий 3-9 членов в кольце;

Z представляет собой

(1) моноциклическое гетероциклическое кольцо из 5 или 6 членов в кольце или мостиковую гетероциклическую кольцевую систему из 7 или 8 членов в кольце, где кольцевые гетероатомы являются атомами азота, причем указанное моноциклическое кольцо или указанная мостиковая кольцевая система связано(а) с остальной частью молекулы через атом углерода, и где кольцевой атом азота может быть кватернизирован замещением C_1 - C_3 -алкилом или бензилом, причем последний возможно замещен по его фенильному кольцу; или

(2) $-N(R^A)(R^B)$, где R^A и R^B независимо представляют собой водород, или C_1 - C_6 -алкильную, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или группу фенил(C_1 - C_6)алкил-, возможно замещенную по ее фенильному кольцу; или, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклическое гетероциклическое кольцо из 5-7 атомов в кольце, которое может содержать дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S; или

(3) $-N^+(R^A)(R^B)(R^C)$, где

R^A , R^B и R^C независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкильную, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, или группу фенил(C_1 - C_6)алкил-, возможно замещенную по ее фенильному кольцу; или

R^A представляет собой C_1 - C_6 -алкильную, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или группу фенил(C_1 - C_6)алкил-, возможно замещенную по ее фенильному кольцу, и R^B и R^C , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклическое гетероциклическое кольцо из 5-7 атомов в кольце, которое может содержать дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S; или

R^A , R^B и R^C , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют мостиковую гетероциклическую кольцевую систему из 7 или 8 членов в кольце;

(4) $-NR^AC(=NR^B)NR^CR^D$, где

R^A , R^B , R^C и R^D независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 -алкил; или любые два из R^A , R^B , R^C и R^D независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 -алкил, а другие два, вместе взятые, представляют собой C_1 - C_6 -алкиленовый радикал; или

(5) $-C(=NR^A)NR^BR^C$, где

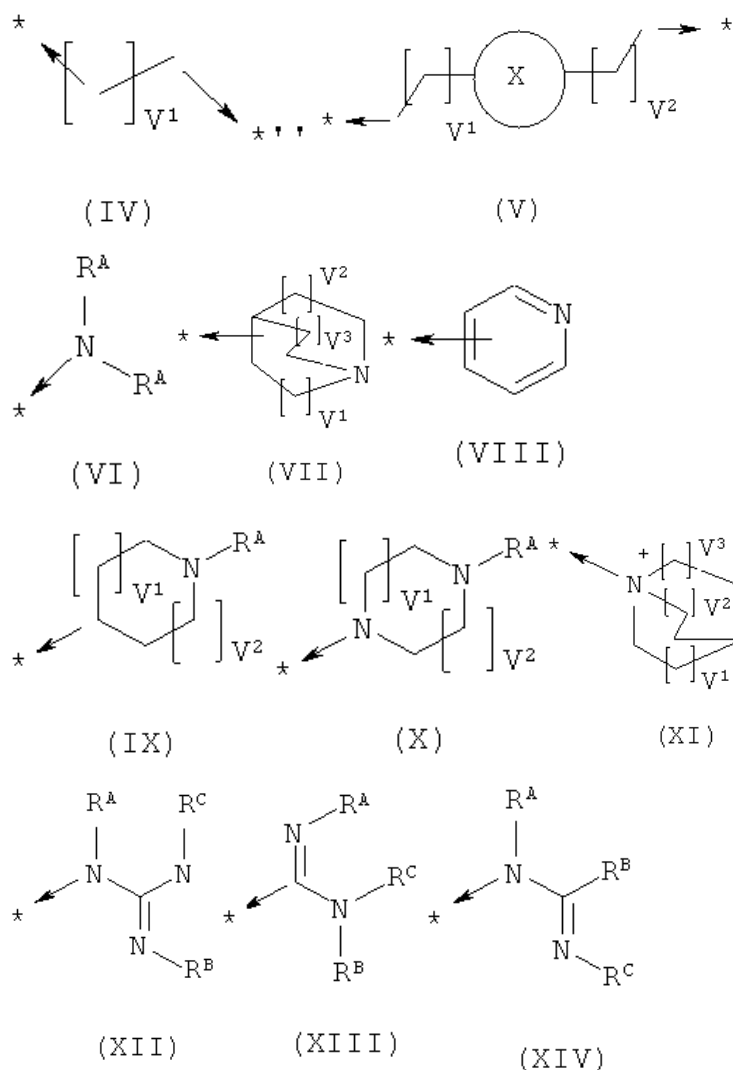
R^A , R^B и R^C независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 -алкил; или любой один из R^A , R^B и R^C представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, а другие два, вместе взятые, представляют собой C_1 - C_6 -алкиленовый радикал;

(6) $-NR^AC(=NR^C)R^B$, где

R^A , R^B и R^C независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 -алкил; или любой один из R^A , R^B и R^C представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, а другие два, вместе взятые, представляют собой C_1 - C_6 -алкиленовый радикал;

при условии, что R^{15} не является (1) водородом или (2) C_1 - C_6 -алкилом, который возможно замещен гидроксидом, C_1 - C_6 -алкоксидом, C_3 - C_6 -циклоалкилом или фтором, или (3) C_1 - C_6 -алкоксидом или C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, (4) C_3 - C_6 -циклоалкилом, который возможно замещен C_1 - C_4 -алкилом или фтором, или (5) фенилом или 5- или 6-членным гетероарилем, который возможно замещен фтором, хлором, цианом, C_1 - C_4 -алкилом, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_4 -алкоксидом, дифторметоксидом или трифторметоксидом, или (6) $-SO_2-NR^xR^y$ или $-NR^aR^b$, где R^x и R^y независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, и R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, где в R^x , R^y , R^a и R^b C_1 - C_6 -алкил возможно может быть замещен цианом, гидроксидом, C_1 - C_4 -алкоксидом, гидроксикарбонилем, C_1 - C_4 -алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, моно- или ди- C_1 - C_4 -алкаминарбонилем, C_3 - C_6 -циклоалкилом, фенилом или фтором, и где в R^x , R^y , R^a и R^b циклоалкил возможно может быть замещен C_1 - C_4 -алкилом или фтором, и фенил возможно может быть замещен фтором, хлором, цианом, C_1 - C_4 -алкилом, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_4 -алкоксидом, дифторметоксидом или трифторметоксидом.

2. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой водород или 2-метансульфонил.
3. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой водород, и R^3 представляет собой 3-трифторметил, 3-хлоро или 3-бромо.
4. Соединение по п.1, где R^{15} и R^{19} имеют формулу $-[Alk^1]_p-[Q]_t[Alk^2]_q-Z$, где $-[Alk^1]_p-[Q]_t[Alk^2]_q$ выбран из структур (IV) и (V), где V^1 и V^2 , каждый независимо, означают 0, 1, 2, 3 или 4, и X представляет собой двухвалентный моно- или бициклический карбоциклический или гетероциклический радикал, имеющий 3-9 членов в кольце, и Z выбран из структур (VI)-(XVI), где R^A , R^B , R^C и R^D такие, как определено в п.1, и V^1 , V^2 и V^3 , каждый независимо, означают 0, 1, 2, 3 или 4,



и где атомы азота аминов и пиридинов, если они присутствуют в группах (VI)-(XIV), могут быть кватернизированными.

5. Соединение по п.1, где R^{15} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой радикал формулы $-[Y]_m-Alk^2-Z$, где Y представляет собой $-(C=O)-$; m означает 0 или 1; Alk^2 представляет собой C_1-C_6 -алкиленовый радикал; и Z представляет собой $-N(R^A)(R^B)$, где R^A и R^B независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил, или R^A представляет собой водород, а R^B представляет собой C_1-C_4 -алкил.

6. Соединение по п.1, где R^6 представляет собой $-COOR^A$, где R^A представляет собой

C₁-C₄-алкил.

7. Соединение по п.1 в форме фармацевтически приемлемой соли.

8. Соединение по п.1, которое является объектом любого из приведенных в описании изобретения примеров.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, пригодная для перорального введения или введения легочным путем.

11. Соединение по п.1 для лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена HNE (нейтрофильная эластаза человека), или для применения в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении заболевания или состояния, в которое вовлечена HNE.

12. Соединение для применения по п.11, где заболевание или состояние представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хронический бронхит, фиброз легких, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизему легких, эмфизему, вызванную курением, или муковисцидоз.

13. Соединение для применения по п.11, где заболевание или состояние представляет собой астму, ринит, псориаз, атопический дерматит, неатопический дерматит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит или воспалительное заболевание кишечника.

14. Способ лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена HNE, включающий введение субъекту, страдающему таким заболеванием, эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.

15. Способ лечения по п.14, где заболевание или состояние представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хронический бронхит, фиброз легких, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), эмфизему легких, эмфизему, вызванную курением, или муковисцидоз.

16. Способ лечения по п.14, где заболевание или состояние представляет собой астму, ринит, псориаз, атопический дерматит, неатопический дерматит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит или воспалительное заболевание кишечника.

RU 2012138580 A

RU 2012138580 A