



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006114746/04, 22.09.2004

(30) Конвенционный приоритет:
02.10.2003 ES P200302275

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2007 Бюл. № 32

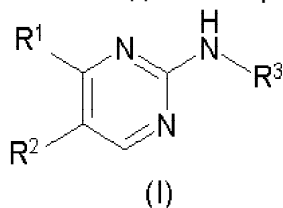
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
02.05.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/010644 (22.09.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/040155 (06.05.2005)

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

(71) Заявитель(и):
АЛЬМИРАЛЬ ПРОДЕСФАРМА, С.А. (ES)(72) Автор(ы):
ВИДАЛЬ-ХУАН Бернат (ES),
ЭСТЕВЕ-ТРИАС Кристина (ES)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2-АМИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ
АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА A2B

(57) Формула изобретения

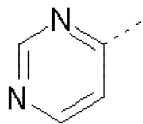
1. Соединение формулы (I)



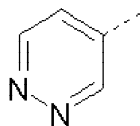
в которой

R¹ обозначает моноциклическую или полициклическую арильную или гетероарильную группу, необязательно содержащую 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу;

R² обозначает моноциклическую N-содержащую гетероарильную группу, выбранную из групп формул (IIa) и (IIb):



(IIa)



(IIb)

группы формулы (IIa) и (IIb) необязательно содержат 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу;

R³ обозначает моноциклическую или полициклическую гетероарильную группу, необязательно содержащую 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу;

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором R³ обозначает или моноциклическую, или полициклическую гетероарильную группу, включающую азотсодержащее шестичленное кольцо, или моноциклическую пятичленную гетероарильную группу, не содержащую азот в кольцевой структуре, гетероарильные группы необязательно содержат 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

3. Соединение по п.2, в котором R³ обозначает моноциклическую или полициклическую гетероарильную группу, включающую азотсодержащее шестичленное кольцо, гетероарильные группы необязательно содержат 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

4. Соединение по п.1, в котором R³ выбран из группы, включающей пиридин, пиримидин, пиридазин, изохинолин, хинолин, нафтиридин, пиридин-2(1H)-он, фуран и тиофен, каждый из которых необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно

замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R' R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

5. Соединение по п.4, в котором R³ выбран из группы, включающей пиридин и пиридин-2(1H)-он, каждый из которых необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

6. Соединение по п.1, в котором R³ выбран из группы, включающей пиридин, пиримидин, пиридазин, изохинолин, хинолин, нафтиридин и пиридин-2(1H)-он, каждый из которых необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу и цианогруппу.

7. Соединение по п.1, в котором R³ выбран из группы, включающей пиридин и пиридин-2(1H)-он, каждый из которых необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу и цианогруппу.

8. Соединение по п.1, в котором R¹ обозначает группу, выбранную из группы, включающей фенил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиен-2-ил, тиен-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил, каждый из которых необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

9. Соединение по п.8, в котором R¹ обозначает группу, выбранную из группы, включающей фенил, фуран-2-ил, фуран-3-ил и тиен-2-ил, каждый из которых необязательно замещен атомом галогена.

10. Соединение по п.9, в котором R¹ обозначает группу, выбранную из группы, включающей незамещенный фуран-2-ил и незамещенный тиен-2-ил.

11. Соединение по п.1, в котором R² обозначает пиримидинильную или пиридазинильную группу, которая необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, выбранные из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, -SH, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', где R', R'' и R''' независимо обозначают атом водорода или линейную или разветвленную,

необязательно замещенную низшую алкильную группу или R' и R'' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют циклическую группу.

12. Соединение по п.11, в котором R² обозначает пиримидинильную или пиридазинильную группу, которая необязательно может содержать в качестве заместителя линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу.

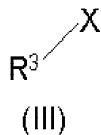
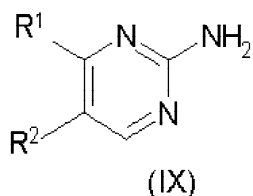
13. Соединение по п.12, в котором R² обозначает незамещенную пиримидин-4-ильную или незамещенную пиридазин-4-ильную группу.

14. Соединение по п.1, в котором R¹ обозначает группу, выбранную из группы, включающей незамещенный фуран-2-ил и незамещенный тиен-2-ил, R² обозначает незамещенный пиримидин-4-ил или незамещенный пиридазин-4-ил и где R³ выбран из группы, включающей пиридин, пиримидин, пиридазин, изохинолин, хинолин, нафтиридин и пиридин-2(1H)-он, каждый из которых необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, включающей атомы галогенов, линейный или разветвленный, необязательно замещенный низший алкил, оксогруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкоксигруппу, линейную или разветвленную, необязательно замещенную низшую алкилтиогруппу и цианогруппу.

15. Соединение по п.1, являющееся одним из следующих:

- 4'-(2-фурил)-N-пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-пиридин-2-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- N-(6-фторпиридин-3-ил)-4'-(2-фурил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(4-метилпиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- N-пиридин-3-ил-4'-тиен-2-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(3-фторфенил)-N-пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(3-фторфенил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(метилтио)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(3-фторфенил)-2-(метилтио)-N-пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-5-пиридазин-4-ил-N-пиридин-3-илпиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-пиримидин-5-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-пиразин-2-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 5-{[4'-(2-фурил)-4,5'-бипиримидин-2'-ил]амино}никотинитрил;
- 4'-(2-фурил)-N-(1-оксидопиримидин-5-ил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-[2-(метилтио)пиримидин-4-ил]-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- N-[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]-4'-(2-фурил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 5-{[4'-(2-фурил)-4,5'-бипиримидин-2'-ил]амино}пиридин-2(1H)-он;
- 4'-(2-фурил)-N-1,6-нафтиридин-8-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-изохинолин-4-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(2-фурил)-N-хинолин-3-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(3-фурил)-N-пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 4'-(3-фурил)-N-пиримидин-5-ил-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- N-пиримидин-5-ил-4'-(2-тиенил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- N-(1-оксидопиридин-3-ил)-4'-(2-тиенил)-4,5'-бипиримидин-2'-амин;
- 5-пиридазин-4-ил-N-пиридин-3-ил-4-(2-тиенил)пиримидин-2'-амин;
- 4-(2-фурил)-5-пиридазин-4-ил-N-пиримидин-5-илпиримидин-2'-амин.

16. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-15, в котором соединение формулы (IX), в которой R¹ и R² являются такими, как определено выше в настоящем изобретении, вводят в реакцию сочетания с соединением формулы (III), в которой R³ является таким, как определено выше в настоящем изобретении, и X обозначает галоген, предпочтительно бром, йод или хлор:



17. Соединение по любому из пп.1-15, предназначенное для применения при лечении патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при антагонистическом воздействии на аденозиновый рецептор A_{2B} .

18. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-15 в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

19. Применение соединения по любому из пп.1-15 при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при антагонистическом воздействии на аденозиновый рецептор A_{2B} .

20. Применение по п.19, в котором патологическим состоянием или заболеванием являются астма, сужение бронхов, аллергические заболевания, гипертензия, атеросклероз, реперфузионное поражение, ишемия миокарда, ретинопатия, воспаление, нарушения желудочно-кишечного тракта, нарушения, связанные с пролиферацией клеток, сахарный диабет и/или аутоиммунные заболевания.

21. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при антагонистическом воздействии на аденозиновый рецептор A_{2B} , который включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-15.

22. Способ по п.21, в котором патологическим состоянием или заболеванием являются астма, сужение бронхов, аллергические заболевания, гипертензия, атеросклероз, реперфузионное поражение, ишемия миокарда, ретинопатия, воспаление, нарушения желудочно-кишечного тракта, нарушения, связанные с пролиферацией клеток, сахарный диабет и/или аутоиммунные заболевания.