



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007146173/04, 12.05.2006

(30) Конвенционный приоритет:
12.05.2005 US 60/680,405
07.07.2005 EP 05106214.9
06.04.2006 EP 06075855.4

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2009 Бюл. № 17

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 12.12.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2006/062290 (12.05.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/120252 (16.11.2006)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

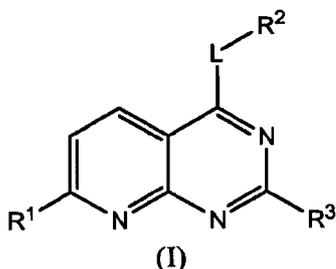
ТИБОТЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД. (IE)

(72) Автор(ы):

**СИММЕН Кеннет Алан (BE),
СЮРЛЕРО Доминик Луи Нестор Гилэйн
(BE),
ЛИНЬ Тсэ-И (BE),
ЛЕНЦ Оливер (BE),
РАБУАССОН Пьер Жан-Мари Бернар (BE)****(54) ПИРИДО [2,3-D] ПИРИМИДИНЫ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (I)

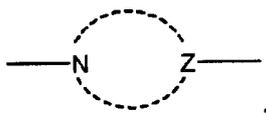


его N-оксида, соли, стереоизомерной формы, рацемической смеси, пролекарства, сложного эфира или метаболита, где

R¹ представляет собой водород, amino, моно- или дизамещенный amino, где заместитель(и) аминогруппы может быть выбран из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₄-алкилоксиC₁₋₄-алкила, диC₁₋₄-алкиламиноC₁₋₄-алкила, пиперидин-1-илC₁₋₄-алкила, арилC₁₋₆-алкила, где арильная группа может быть

дополнительно замещена C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкокси;

L представляет собой $-NR^8-$, $-NR^8-C_{1-6}$ алкандиил-, $-NR^8-CO-C_{1-6}$ алкандиил-, $-NR^8-SO_2-C_{1-6}$ алкандиил-, $-O-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил-, $-O-CO-$, $-O-CO-C_{1-6}$ алкандиил-, $-S-$, $-S-C_{1-6}$ алкандиил- или



где обозначенное пунктиром кольцо вместе с N и Z образуют цикл Het^1 , являющийся 5-8-членным циклом, включающим в качестве членов кольца N и Z, и где указанное кольцо L присоединено к кольцу пиридо[2,3-d]пиримидина через атом азота;

Z представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой водород, гидрокси C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, арил, Het^1 или Het^2 , где указанные C_{3-7} циклоалкил, арил, Het^1 и Het^2 , каждый независимо, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, полигалоген C_{1-4} алкила, галогена, циано, нитро, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, морфолин-4-ила, фенила, аминофенила и аминофенилкарбонила, и где C_{1-4} алкил может быть дополнительно замещен $-COOR^7$;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, арил, арил C_{1-6} алкил, Het^1 , Het^2 или Het^2-C_{1-6} алкил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, полигалоген C_{1-4} алкила, галогена, циано, нитро, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ и $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил,

гидрокси C_{1-4} алкил, Het^1-C_{1-4} алкил, полигалоген C_{1-4} алкил, циано или нитро;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-10} алкилкарбонил, амино C_{1-10} алкил, арил, арилкарбонил,

арил C_{1-10} алкил, Het^1 , Het^1C_{1-6} алкил или защищающую азот группу, где арил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила,

C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкилкарбонила, фенила, C_{1-4} алкилфенила,

фенилкарбонила, аминофенила, амино C_{1-4} алкилфенила, аминофенилкарбонила,

галогена, $-OR^6$,

$-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^5$, $-SOR^5$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SO_2R^5$, $-OCOR^6$, $-NR^{4a}COR^6$,

$-\text{NR}^{4a}\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$, $-\text{NR}^{4a}\text{COOR}^6$, $-\text{OCONR}^{4a}\text{R}^{4b}$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{SO}_3\text{R}^6$, $-\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, циано, полигалоген C_{1-4} алкила и нитро;

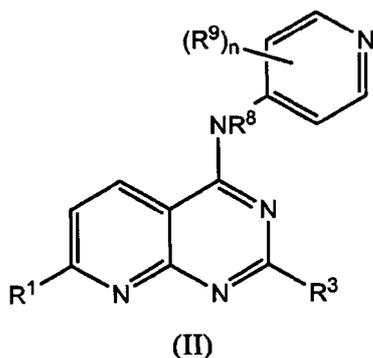
Het¹ как группа или часть группы представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, который предпочтительно является 3-12-членным циклом, более предпочтительно 5-10-членным циклом и наиболее предпочтительно 5-8-членным циклом, который содержит один или несколько гетероатомов в качестве членов цикла, выбранных из атома азота, кислорода или серы, и который необязательно замещен на одном или нескольких атомах углерода C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилокси, галогеном, гидроксидом, оксо, необязательно моно- или дизамещенным амино, нитро, циано, полигалоген C_{1-4} алкилом, карбоксилем, C_{1-6} алкоксикарбонилем, C_{3-7} циклоалкилом, необязательно моно- или дизамещенным аминокарбонилем, метилтио, метилсульфонилем, арилом и насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим гетероциклом, который является 3-12-членным циклом, который содержит один или несколько гетероатомов в качестве членов цикла, выбранных из атома азота, кислорода или серы, и в результате чего необязательными заместителями на любой функциональной аминогруппе являются водород или C_{1-4} алкил;

Het² как группа или часть группы представляет собой ароматический моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, который является 3-14-членным циклом, предпочтительно 5-10-членным циклом и более предпочтительно 5- или 6-членным циклом, который содержит один или несколько гетероатомов в качестве членов цикла, каждый из которых независимо выбран из атома азота, кислорода или серы, и который необязательно замещен на одном или нескольких атомах углерода C_{1-6} алкилом, необязательно моно- или дизамещенным амином C_{1-6} алкилом, гидроксидом C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилокси, галогеном, гидроксидом, необязательно моно- или дизамещенным амино, нитро, циано, полигалоген C_{1-4} алкилом, карбоксилем, C_{1-6} алкоксикарбонилем, C_{3-7} циклоалкилом, необязательно моно- или дизамещенным аминокарбонилем, метилтио, метилсульфонилем, арилом, Het¹ и ароматическим моноциклическим, бициклическим или трициклическим гетероциклом, являющимся 3-12-членным циклом; и в результате чего необязательными заместителями на любой функциональной аминогруппе являются водород или C_{1-4} алкил; и

арил как группа или часть группы представляет собой фенил;

для изготовления лекарственного средства, полезного для ингибирования репликации ВИЧ у млекопитающего, инфицированного ВИЧ.

2. Применение по п.1, где соединением является соединение формулы (II)



или его N-оксиды, соли, стереоизомерные формы, рацемические смеси, пролекарства, сложные эфиры и метаболиты, где

R^1 , R^3 и R^8 имеют значения, указанные в п.1,

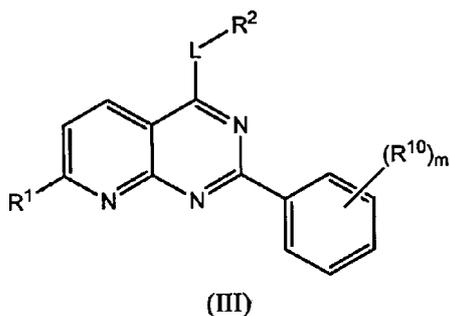
R^9 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил,

полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, циано, нитро, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$,

$-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$, $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, морфолин-4-ил, фенил,

аминофенил или аминифенилкарбонил, и где C_{1-4} алкил может быть дополнительно замещен $-COOR^7$; и n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

3. Применение по п.1, где соединением является соединение формулы (III)



и его N-оксиды, соли, стереоизомерные формы, рацемические смеси, пролекарства, сложные эфиры и метаболиты, где

R^1 , L и R^2 имеют значения, указанные в п.1,

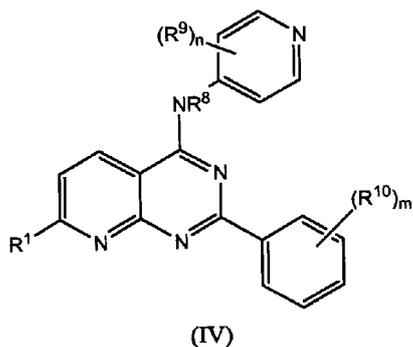
R^{10} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил,

полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, циано, нитро, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^{4a}R^{4b}$,

$-OR^7$, $-OCOR^6$, $-OCONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}COR^6$, $NR^{4a}COOR^7$, $-NR^{4a}CONR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}SOR^5$, $-NR^{4a}SO_2R^5$, $-SR^5$, $-SOR^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_3R^7$ и $-SO_2NR^{4a}R^{4b}$, и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

4. Применение по любому из пп.1-3, где соединением является соединение формулы (IV)



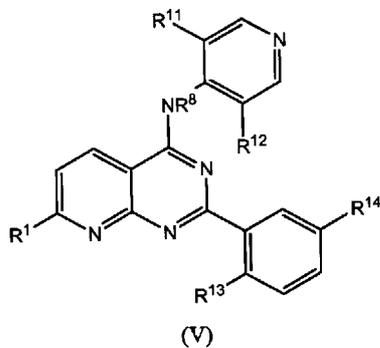
и его N-оксиды, соли, стереоизомерные формы, рацемические смеси, пролекарства, сложные эфиры и метаболиты, где

R^1 , R^8 имеют значения, указанные в п.1;

R^9 и n имеют значения, указанные в п.2; и

R^{10} и m имеют значения, указанные в п.3.

5. Применение по п.1, где соединением является соединение формулы (V)



и его N-оксиды, соли, стереоизомерные формы, рацемические смеси, пролекарства, сложные эфиры и метаболиты, где

R^1 и R^8 имеют значения, указанные в п.1;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, циано, нитро, $-\text{COR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^{4a}R^{4b}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OCOR}^6$, $-\text{OCONR}^{4a}R^{4b}$, $-\text{NR}^{4a}R^{4b}$, $-\text{NR}^{4a}\text{COR}^6$, $-\text{NR}^{4a}\text{CONR}^{4a}R^{4b}$, $-\text{NR}^{4a}\text{SOR}^5$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2R^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2R^5$, $-\text{SO}_3R^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}R^{4b}$, морфолин-4-ил, фенил, аминифенил или аминифенилкарбонил, и где C_{1-4} алкил может быть дополнительно замещен $-\text{COOR}^7$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

6. Применение по п.5, где

R^1 представляет собой водород, amino, моно- или дизамещенный amino, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C_{1-6} алкила,

C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, ди C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкила, пиперидин-1-ил C_{1-4} алкила, фенил C_{1-6} алкила, где фенил может быть дополнительно замещен C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкокси;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R^{11} и R^{12} представляет собой независимо водород, C_{1-4} алкил, который может быть дополнительно замещен $-\text{COOR}^7$, полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, $-\text{COR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^{4a}R^{4b}$, $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2R^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{SO}_2R^5$ или $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}R^{4b}$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

7. Применение по п.5, где

R^1 представляет собой водород, amino, моно- или дизамещенный amino, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C_{1-6} алкила,

C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, ди C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкила, пиперидин-1-ил C_{1-4} алкила, фенил C_{1-6} алкила, где фенильная группа может быть дополнительно замещена C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкокси;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;
каждый R^7 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;
 R^8 представляет собой водород или защищающую азот группу;
каждый из R^{11} и R^{12} представляет собой независимо водород, C_{1-4} алкил, который может быть дополнительно замещен $-COOR^7$, полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, $-COR^6$, $-COOR^7$, $-OR^7$, $-SR^5$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

8. Применение по п.5, где

R^1 представляет собой водород, амина, монозамещенный амина, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, ди C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкила, пиперидин-1-ил C_{1-4} алкила, фенил C_{1-6} алкила, где фенил может быть дополнительно замещен C_{1-4} алкокси;

каждый R^5 представляет собой C_{1-4} алкил;

каждый R^7 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, который может быть дополнительно замещен $-COOR^7$, полигалоген C_{1-4} алкил, галоген, $-COOR^7$, $-OR^7$, $-SR^5$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

9. Применение по п.5, где

R^1 представляет собой водород, амина, монозамещенный амина, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкила, пиперидин-1-ил C_{1-4} алкила, фенил C_{1-6} алкила, где фенильная группа может быть дополнительно замещена C_{1-4} алкокси;

каждый R^5 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, который может быть дополнительно замещен $-COOR^7$, галоген, $-OR^7$ или $-SR^5$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

10. Применение по п.1, где

R^1 представляет собой водород или амина;

каждый R^5 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, $-OR^7$ или $-SR^5$;

R^{13} представляет собой водород или галоген; и

R^{14} представляет собой галоген.

11. Применение по п.1, где защищающая азот группа представляет собой

C₁₋₆-алкилоксикарбонил, арилметоксикарбонил, трифторацетил или арилметил.

12. Применение по п.11, где защищающая азот группа представляет собой трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, бензил или трифторметил.

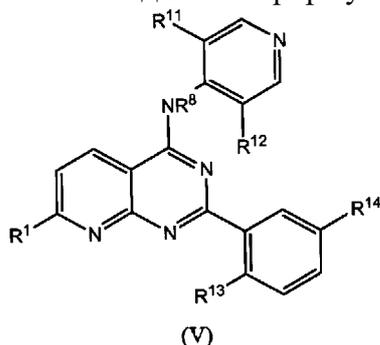
13. Способ ингибирования репликации ВИЧ у млекопитающего, инфицированного ВИЧ, включающий введение эффективного для ингибирования ВИЧ количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) по любому из п.п.1-12.

14. Способ лечения млекопитающего, инфицированного ВИЧ, включающий введение эффективного для ингибирования ВИЧ количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (VI) по любому из п.п.1-12.

15. Способ лечения клинических состояний у млекопитающего, относящихся к инфекции ВИЧ, включающий введение эффективного для ингибирования ВИЧ количества соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (VI) по любому из п.п.1-12.

16. Способ по п.15, где клиническими состояниями являются состояния иные, чем фиброз печени.

17. Соединение формулы (V)



и его N-оксиды, соли, стереоизомерные формы, рацемические смеси, пролекарства, сложные эфиры и метаболиты, где

R¹ представляет собой амино или моно- или дизамещенный амино, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C₁₋₆-алкила,

C₁₋₄-алкилоксиC₁₋₄-алкила, диC₁₋₄-алкиламиноC₁₋₄-алкила, пиперидин-1-илC₁₋₄-алкила, фенилC₁₋₆-алкила, где фенил может быть дополнительно замещен C₁₋₄-алкилом или C₁₋₄-алкокси;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

каждый R⁷ независимо представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

R⁸ представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R¹¹ и R¹² независимо представляет собой водород, C₁₋₄-алкил, который может быть дополнительно замещен -COOR⁷, полигалогенC₁₋₄-алкил, галоген, -COR⁶, -COOR⁷, -OR⁷, -NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}SO₂R⁵, -SR⁵, -SO₂R⁵ или -SO₂NR^{4a}R^{4b};

R¹³ представляет собой водород или галоген; и

R¹⁴ представляет собой галоген.

18. Соединение по п.15, где

R¹ представляет собой амино или моно- или дизамещенный амино, где заместители аминогруппы могут быть выбраны из C₁₋₆-алкила,

C₁₋₄-алкилоксиC₁₋₄-алкила, диC₁₋₄-алкиламиноC₁₋₄-алкила, пиперидин-1-илC₁₋₄-алкила,

фенилC₁₋₆алкила, где фенил может быть дополнительно замещен C₁₋₄алкилом или C₁₋₄алкокси;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁷ независимо представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁸ представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R¹¹ и R¹² независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, галоген,

-OR⁷ или -SR⁵;

R¹³ представляет собой водород или галоген; и

R¹⁴ представляет собой галоген.

19. Соединение по п.15, где

R¹ представляет собой амино;

каждый из R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁷ независимо представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁸ представляет собой водород или защищающую азот группу;

каждый из R¹¹ и R¹² независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, галоген,

-OR⁷ или -SR⁵;

R¹³ представляет собой водород или галоген; и

R¹⁴ представляет собой галоген.

20. Соединение по любому из пп.17-19, где

R¹¹ представляет собой водород, и

R¹² представляет собой C₁₋₄алкил, галоген, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио или

трифторметил.

21. Соединение по п.20, где R¹³ и R¹⁴ представляют собой галоген.

22. Соединение по п.21, где защищающая азот группа представляет собой C₁₋₆алкилоксикарбонил, арилметоксикарбонил, трифторацетил или арилметил.

23. Соединение по п.21, где защищающая азот группа представляет собой трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, бензил или трифторметил.

24. Соединение по п.23, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства.

25. Фармацевтическая композиция, включающая одно или несколько соединений по любому из пп.17-23 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

26. Комбинация соединения по любому из пп.17-23 с одним или несколькими другими анти-ВИЧ-агентами.