



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2004135386/04, 06.05.2003**

(30) Приоритет: **06.05.2002 US 60/378,185**

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2005 Бюл. № 20**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **06.12.2004**

(86) Заявка РСТ:  
**US 03/14223 (06.05.2003)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2004/057753 (15.07.2004)**

Адрес для переписки:  
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой**

(71) Заявитель(и):  
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

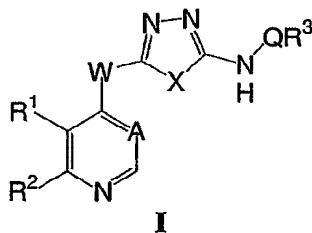
(72) Автор(ы):  
**БЕМИС Гай У. (US),  
ХАРБЕСОН Скотт Л. (US),  
ЛЕДЕБУР Марк (US)**

(74) Патентный поверенный:  
**Егорова Галина Борисовна**

(54) **ТИАДИАЗОЛЫ ИЛИ ОКСАДИАЗОЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ПРОТЕИНКИНАЗЫ JAK**

Формула изобретения

1) Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,  
где W и X, каждый независимо, представляют собой кислород или серу;  
A представляет собой азот, CH, C-CN или C(C<sub>1-3</sub>-алифатическая группа);  
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> взяты вместе с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

Q представляет собой валентную связь, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)CO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>- или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>-алкилиденовую цепь, где одно или два несоседних метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены на -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)-, -NRCO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NRSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR- или -NRSO<sub>2</sub>NR-;

каждый R представляет собой независимо водород или необязательно

замещенную  $C_{1-6}$ -алифатическую группу, где

два R, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно взяты вместе с атомом азота с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 гетероатомов, в дополнение к атому азота, связанному с ними, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

$R^3$  представляет собой R или Ar и

Ar представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из:

(a) 3-8-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

(b) 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или

(c) 5-6-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы,

при условии, что указанное соединение не является соединением, выбранным из группы, состоящей из:

[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]амида 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты;

N-[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-2-феноксиникотинамида;

[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]амида 5-метил-2-фенил-2H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты;

[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]амида циклопропанкарбоновой кислоты;

N-Гептил-[5-(7-хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]ацетамида;

[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]амида тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(6-Этилтиено[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-иламина;

5-(2-Хлортиено[2,3-b]пиридин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-иламина;

2-Хлор-N-[5-(7-хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]-2-

метилпропионамида;

[5-(7-Хлорхинолин-4-илсульфанил)-[1,3,4]тиадиазол-2-ил]амида 4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты;

5-[(7-Метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-амина и

N-[5-(1H-Пурин-6-илтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  и  $R^2$  взяты вместе с образованием необязательно замещенного 5-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы.

3. Соединение по п.2, где  $R^1$  и  $R^2$  взяты вместе с образованием необязательно замещенного бензо-, тиено-, циклогексо-, пиридо-, тетрагидропиридо- или пиримидокольца.

4. Соединение по п.1, где

Q представляет собой валентную связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(O)CO_2-$ ,  $-SO_2-$  или необязательно замещенную  $C_{1-4}$ -алкилиденовую цепь, где одно или два несоседних метиленовых звена Q, необязательно и независимо, заменены на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$  или  $-SO_2-$ .

5. Соединение по п.1, где

$R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$ -алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из:

(a) 3-6-членного моноциклического насыщенного или арильного кольца;

(b) 5-6-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или

(c) 5-6-членного моноциклического или 9-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода

или серы.

6. Соединение по п.5, где

$R^3$  представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из метила, этила, пропила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фенила, пиридила, тиенила, фуранила, изоксазолила, триазолила, бензотиенила или бензо[1,3]диоксолила.

7. Соединение по любому одному из пп.1-6, где W представляет собой серу.

8. Соединение по п.7, где X представляет собой серу.

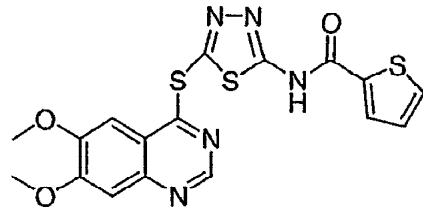
9. Соединение по п.8, где A представляет собой азот.

10. Соединение по п.8, где A представляет собой СН.

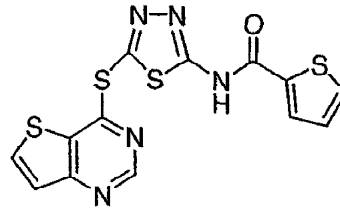
11. Соединение, выбранное из следующих соединений:

RU 2004135386 A

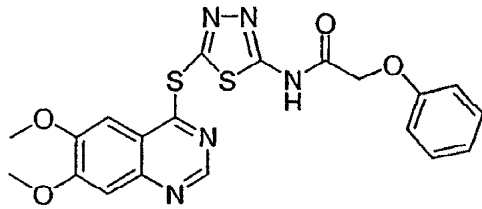
RU 2004135386 A



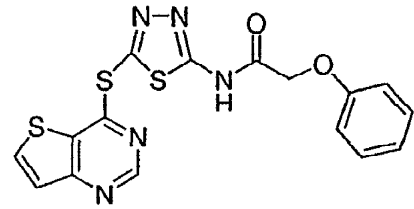
I-2



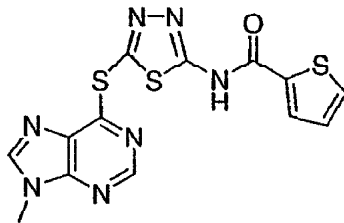
I-3



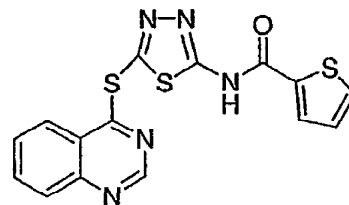
I-4



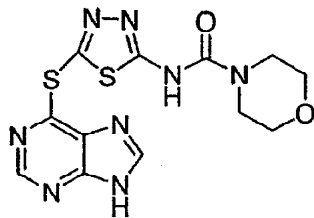
I-5



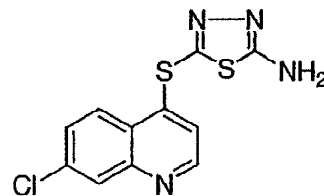
I-7



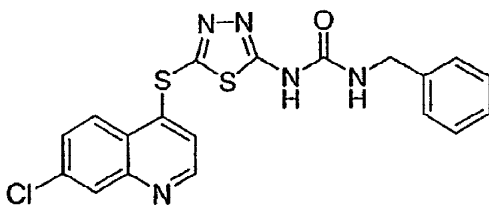
I-8



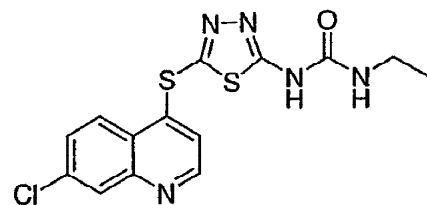
I-9



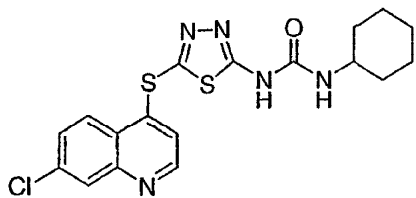
I-10



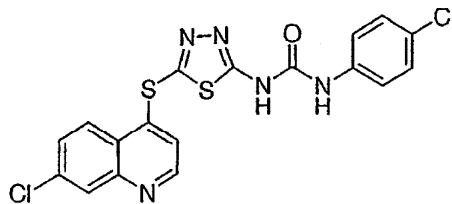
I-13



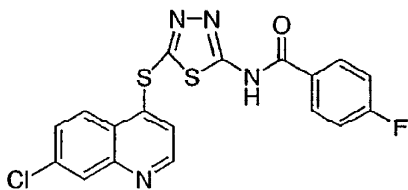
I-14



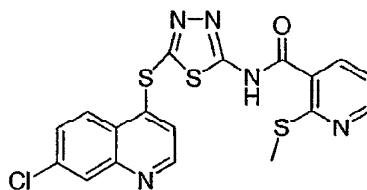
I-15



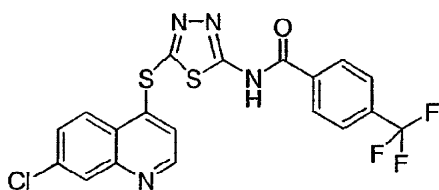
I-16



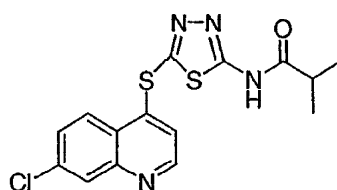
I-17



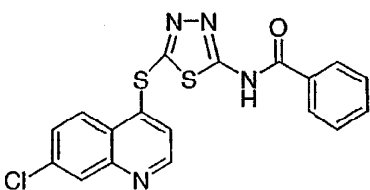
I-18



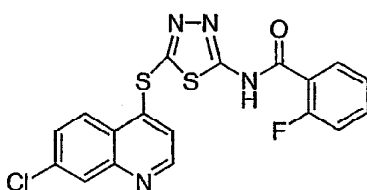
I-19



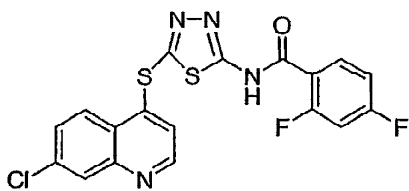
I-20



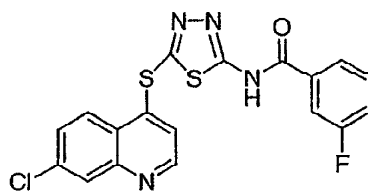
I-21



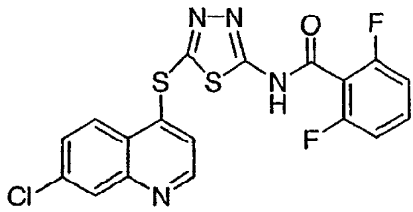
I-22



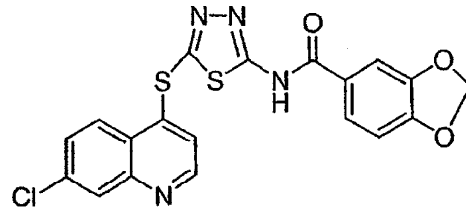
I-23



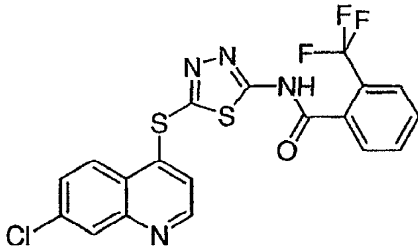
I-24



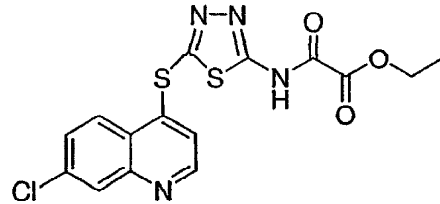
I-25



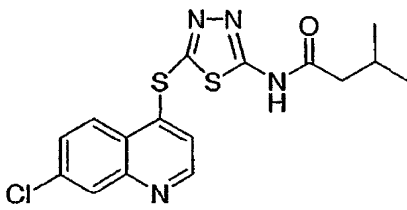
I-26



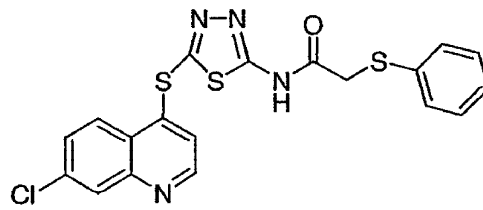
I-27



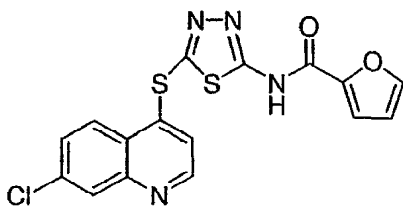
I-28



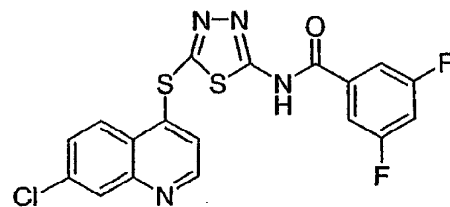
I-29



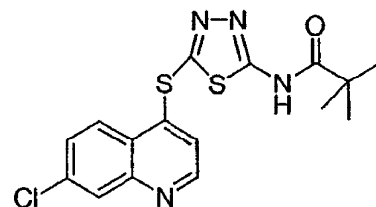
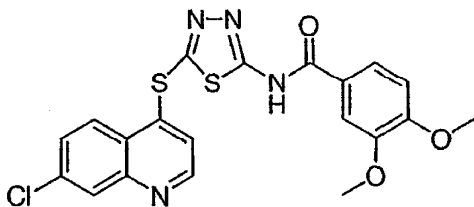
I-30



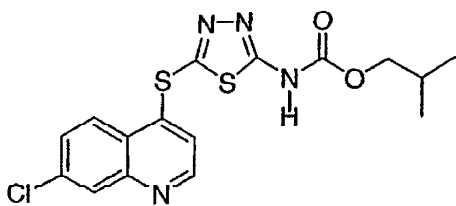
I-31



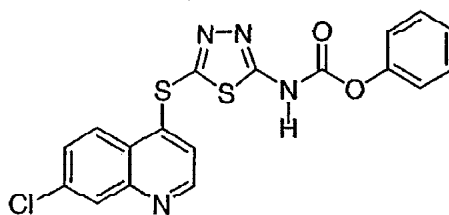
I-32



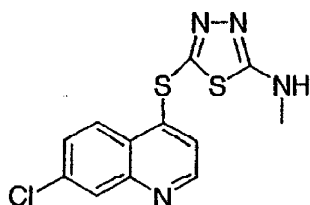
I-33



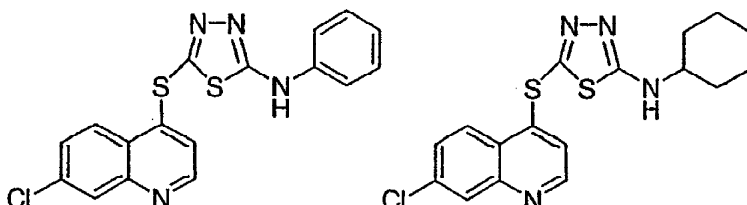
I-34



I-35



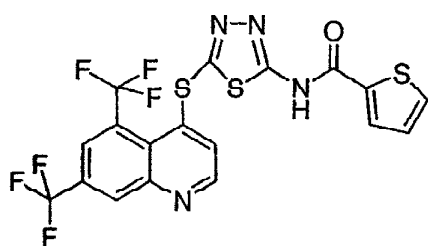
I-36



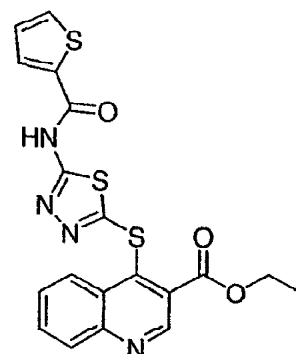
I-37

I-38

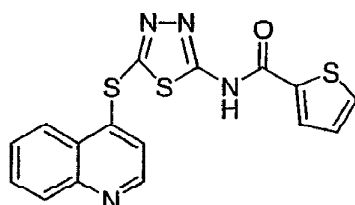
I-39



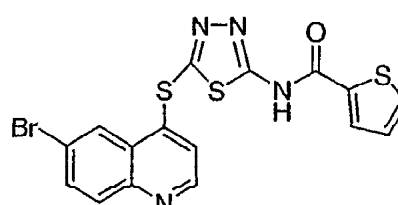
I-40



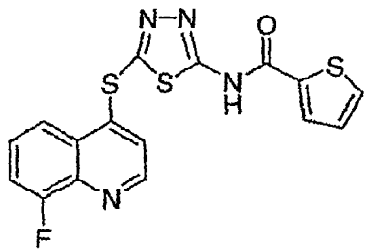
I-41



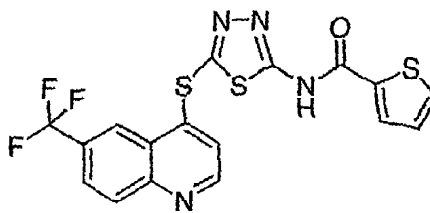
I-42



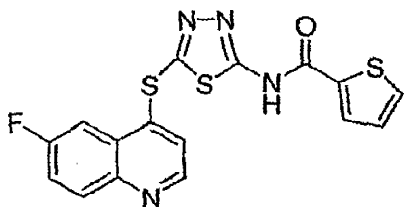
I-43



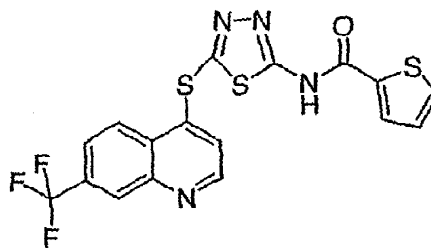
I-44



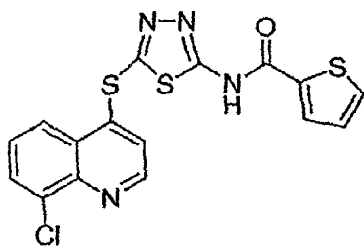
I-45



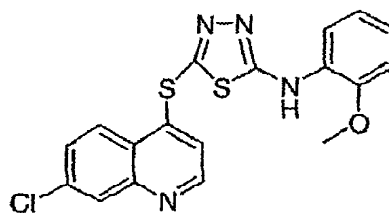
I-46



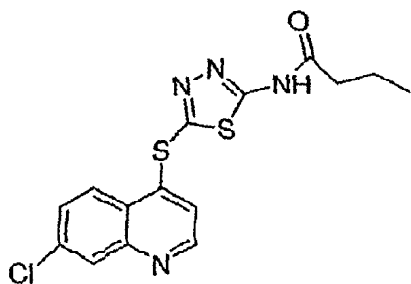
I-47



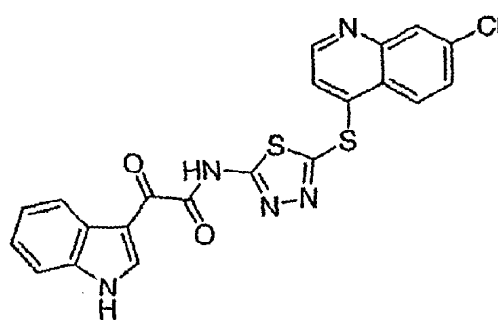
I-48



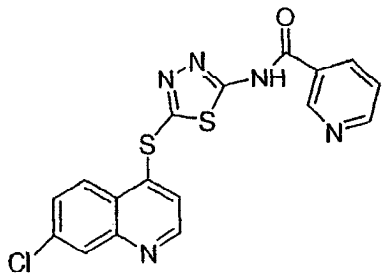
I-49



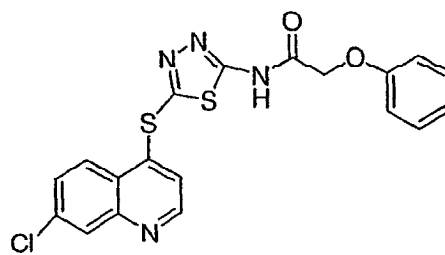
I-50



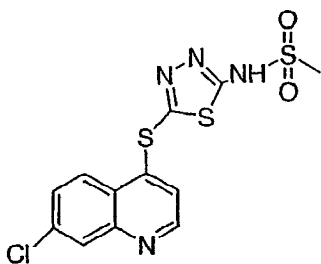
I-51



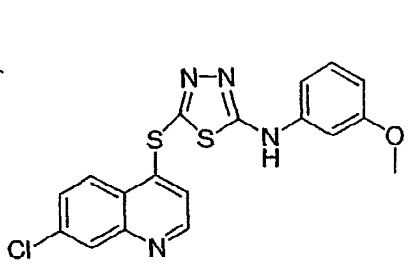
I-52



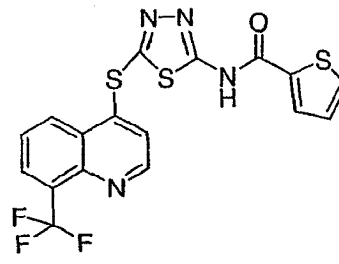
I-53



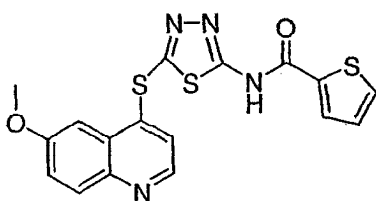
I-54



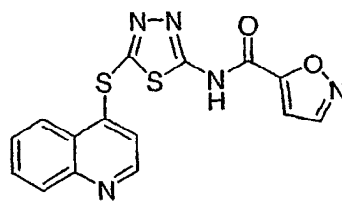
I-55



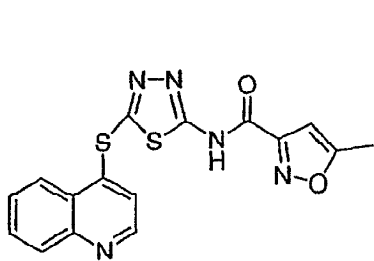
I-56



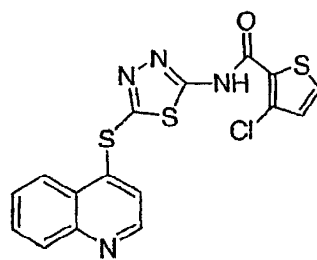
I-57



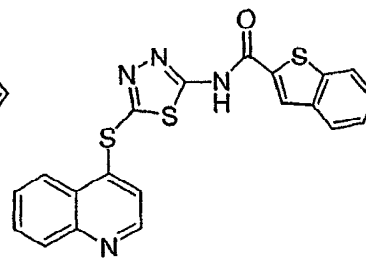
I-58



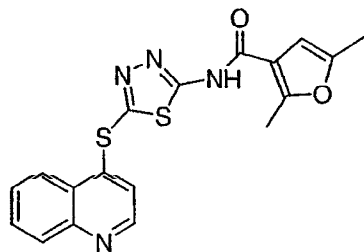
I-59



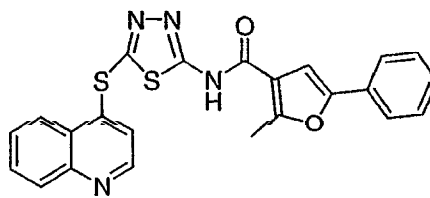
I-60



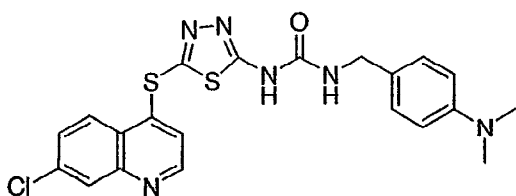
I-61



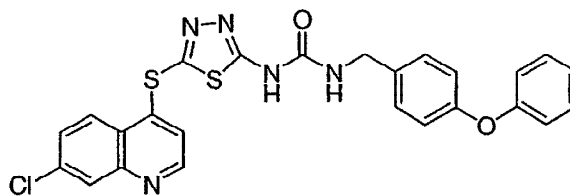
I-62



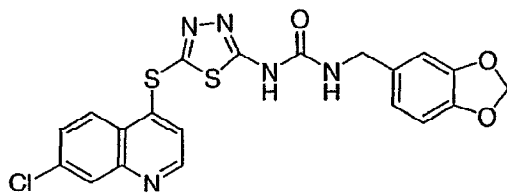
I-63



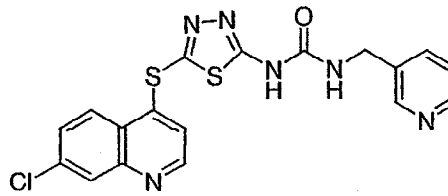
I-64



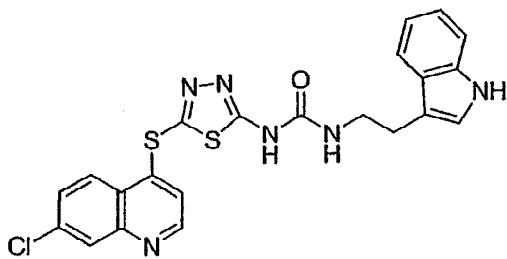
I-65



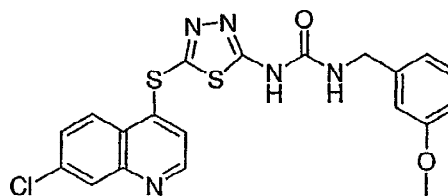
I-66



I-67



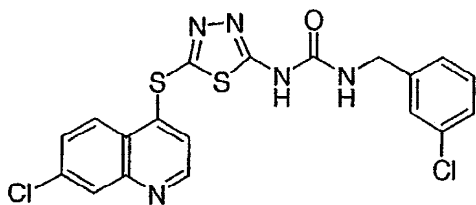
I-68



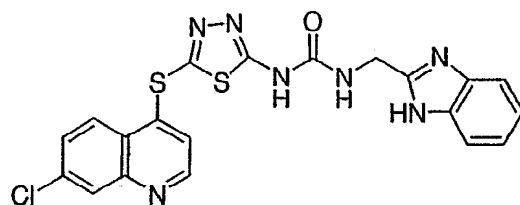
I-69

RU 2004135386 A

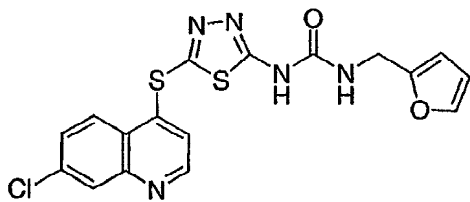
RU 2004135386 A



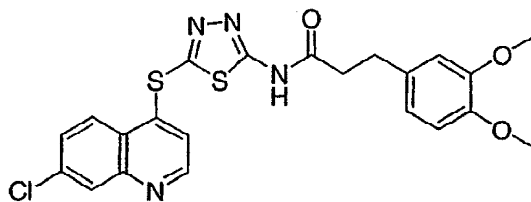
I-70



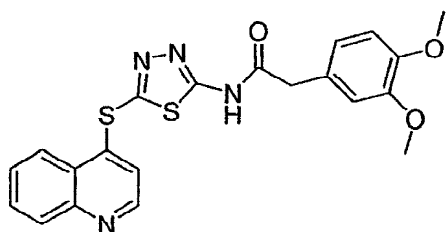
I-71



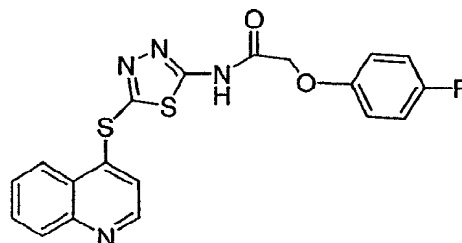
I-72



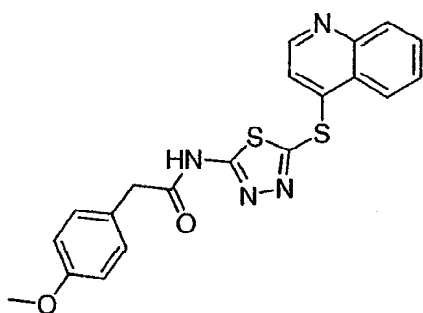
I-73



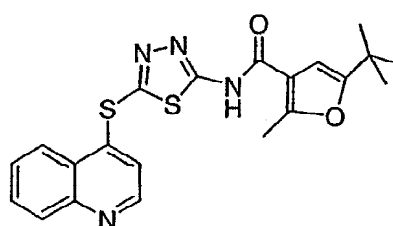
I-78



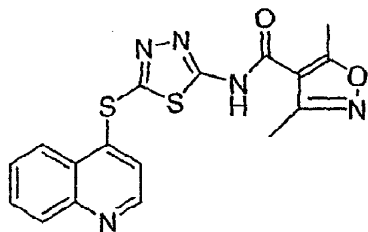
I-79



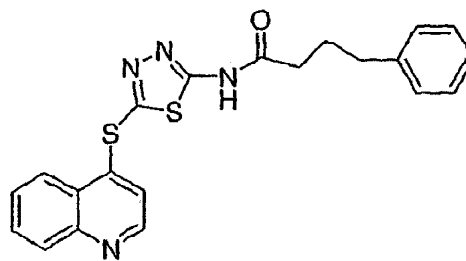
I-80



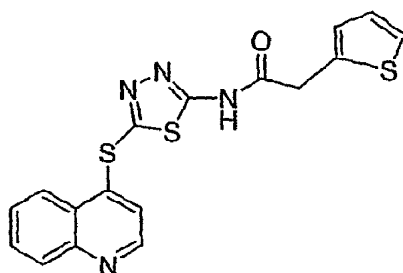
I-81



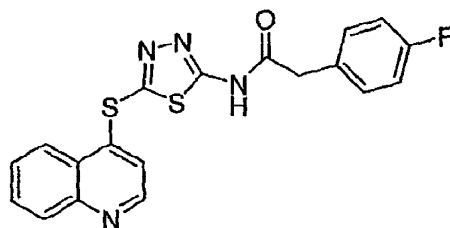
I-82



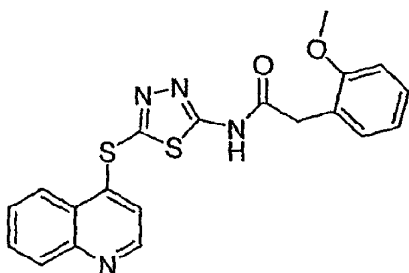
I-83



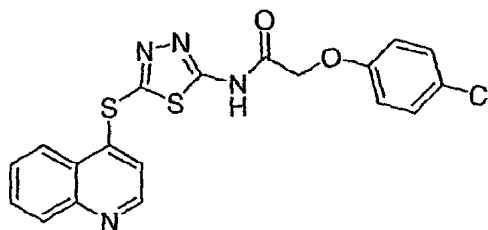
I-84



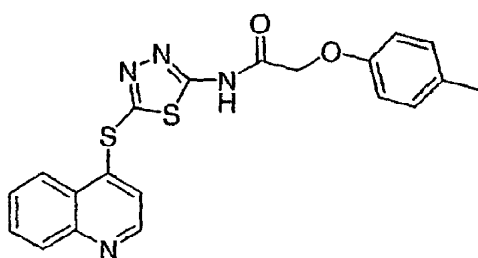
I-85



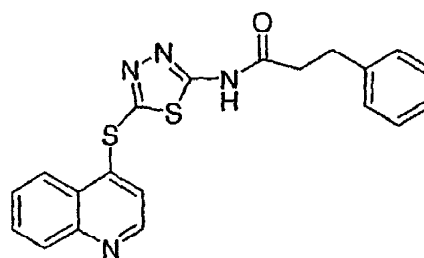
I-86



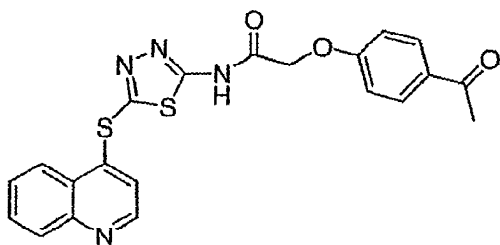
I-87



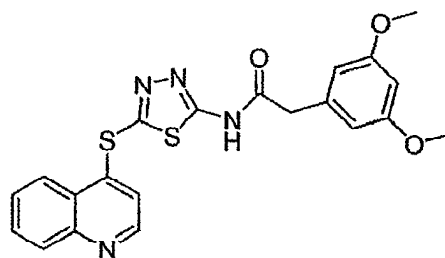
I-88



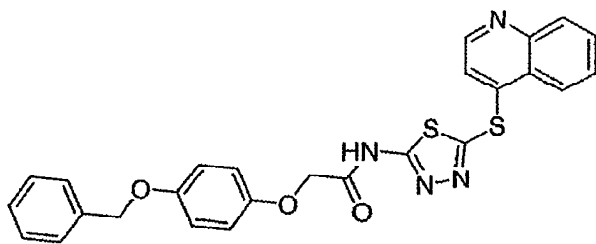
I-89



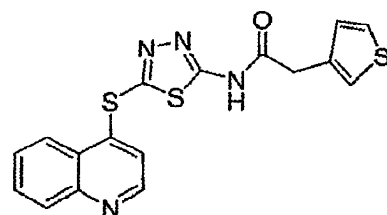
I-90



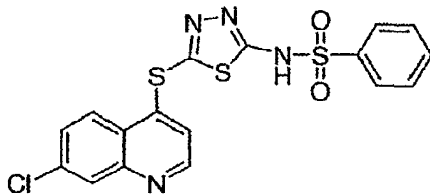
I-91



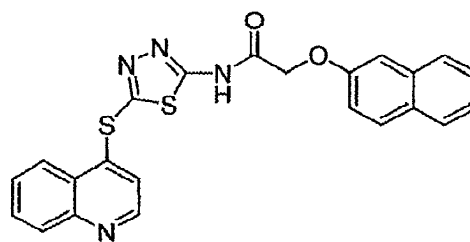
I-92



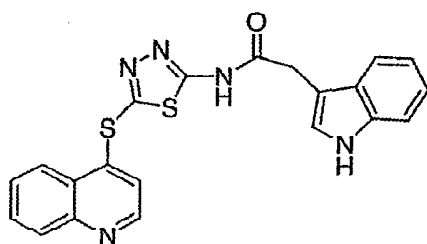
I-93



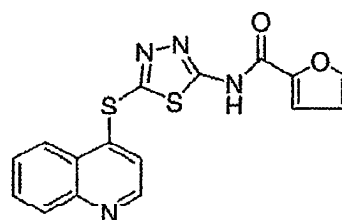
I-94



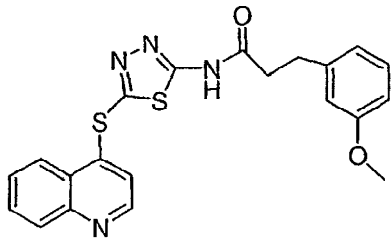
I-95



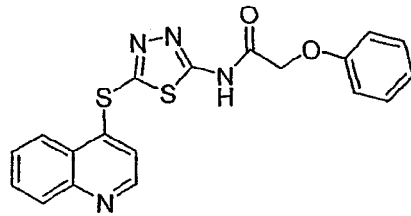
I-96



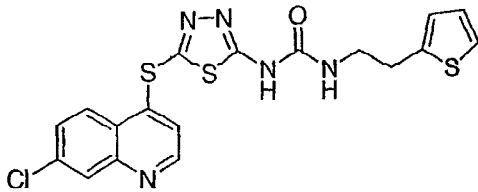
I-97



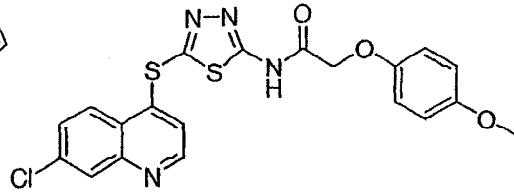
I-98



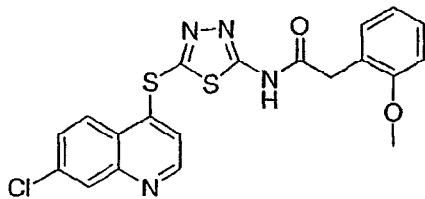
I-99



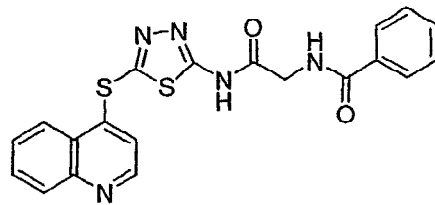
I-100



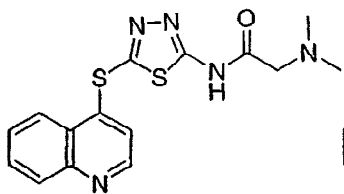
I-101



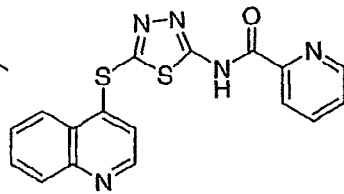
I-102



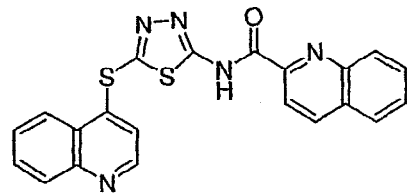
I-103



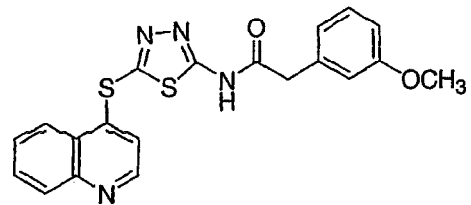
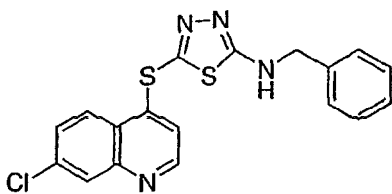
I-104



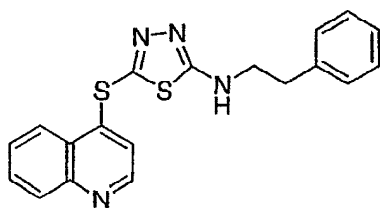
I-105



I-106

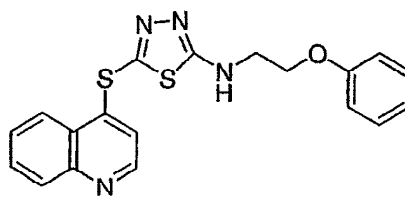


I-107

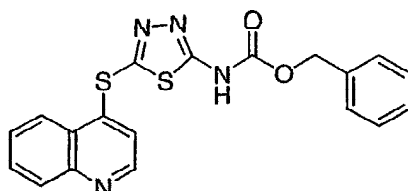


I-109

I-108

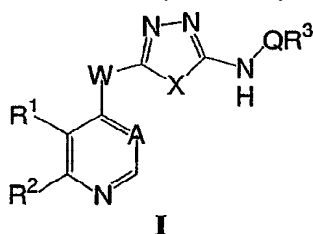


I-110



I-111

12. Композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли,

где W и X, каждый независимо, представляют собой кислород или серу;

A представляет собой азот, CH, C-CN или C(C<sub>1-3</sub>-алифатическая группа);

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> взяты вместе с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

Q представляет собой валентную связь, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)CO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>- или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>-алкилиденовую цепь, где одно или два несоседних метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены на -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)-, -NRCO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NRSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR- или -NRSO<sub>2</sub>NR-;

каждый R представляет собой независимо водород или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>-алифатическую группу, где два R, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно взяты вместе с атомом азота с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 гетероатомов, кроме атома азота, связанного с ними, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

R<sup>3</sup> представляет собой R или Ar и

Ar представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из:

(a) 3-8-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

(b) 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или

(c) 5-6-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы,

и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или

наполнитель.

13. Композиция по п. 12, где

$R^1$  и  $R^2$  взяты вместе с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы.

14. Композиция по п.12, где

Q представляет собой валентную связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(O)CO_2-$ ,  $-SO_2-$  или необязательно замещенную  $C_{1-4}$ -алкилиденовую цепь, где одно или два несоседних метиленовых звена Q, необязательно и независимо, заменены на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$  или  $-SO_2-$ .

15. Композиция по п.12, где

$R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$ -алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из:

(a) 3-6-членного моноциклического насыщенного или арильного кольца;

(b) 5-6-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или

(c) 5-6-членного моноциклического или 9-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы.

16. Композиция по любому одному из пп.12-15, где W представляет собой серу.

17. Композиция по п.16, где X представляет собой серу.

18. Композиция по п.16, где A представляет собой азот.

19. Композиция по п.16, где A представляет собой CH.

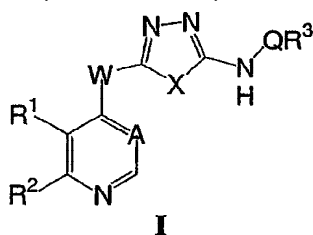
20. Композиция по п.12, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент, выбранный из антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулирующего агента, нейротрофического фактора или агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

21. Способ ингибирования активности JAK-3-киназы

(a) в организме пациента или

(b) в биологическом образце,

причем указанный способ включает в себя введение указанному пациенту композиции по п. 12 или соединения формулы I или контактирование указанного биологического образца с композицией по п. 12 или с соединением формулы I:



или с его фармацевтически приемлемой солью,

где W и X, каждый независимо, представляют собой кислород или серу;

A представляет собой азот, CH, C-CN или  $C(C_{1-3}$ -алифатическая группа);

$R^1$  и  $R^2$  взяты вместе с образованием необязательно замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

Q представляет собой валентную связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(O)CO_2-$ ,  $-SO_2-$  или необязательно замещенную  $C_{1-6}$ -алкилиденовую цепь, где одно или два несоседних метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-OC(O)NR-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-NRCO_2-$ ,  $-NRC(O)NR-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NRSO_2-$ ,  $-SO_2NR-$  или  $-NRSO_2NR-$ ;

каждый R представляет собой независимо водород или необязательно замещенную  $C_{1-6}$ -алифатическую группу, где два R, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно взяты вместе с атомом азота с образованием необязательно

замещенного 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или полностью ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 гетероатомов, кроме атома азота, связанного с ними, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы;

R<sup>3</sup> представляет собой R или Ar и

Ar представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из:

(a) 3-8-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца;

(b) 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или

(c) 5-6-членного моноциклического или 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы.

22. Способ лечения или ослабления тяжести аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного нарушения или гематологической злокачественности, включающий в себя стадию введения указанному пациенту композиции по п.12.

23. Способ по п.22, где указанным заболеванием или состоянием является аллергическая реакция или реакция гиперчувствительности типа I, астма, отторжение трансплантата, гомологичная болезнь, ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, семейный боковой амиотрофический склероз (FALS), лейкоз или лимфома.

24. Способ по п. 22, содержащий дополнительную стадию введения указанному пациенту дополнительного терапевтического агента, выбранного из антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулирующего агента, нейротрофического фактора или агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, где указанный дополнительный терапевтический агент является подходящим для подвергаемого лечению заболевания и указанный дополнительный терапевтический агент вводят вместе с указанным соединением в виде одной лекарственной формы или отдельно от указанной композиции как часть составной лекарственной формы.