



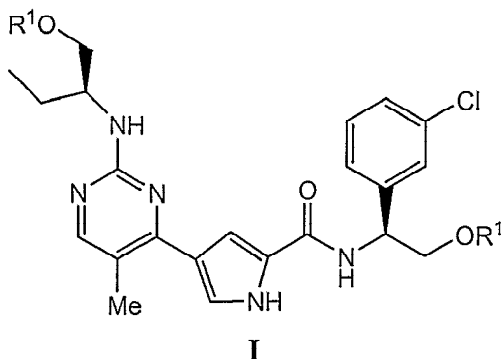
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006144448/04**, 13.05.2005(30) Конвенционный приоритет:
14.05.2004 US 60/571,283(43) Дата публикации заявки: **20.06.2008 Бюл. № 17**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
14.12.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/016801 (13.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/113546 (01.12.2005)

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):
**МАТРИНЕС-БОТЕЛЛА Габриэль (US),
ХЭЙЛ Майкл Р. (US),
МАЛЬТЕ Франсуа (US),
ТАН Цин (US),
СТРАУБ Джудит (US)**(54) **ПРОЛЕКАРСТВА ПИРРОЛИЛПИРИМИДИНОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ ERK**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 независимо означает водород, $T-C(O)R^2$, $T-C(O)OR^2$, $T-C(O)-Q-R^2$, $T-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OR^2$, $T-C(O)-(CH_2)_n-C(O)N(R^3)_2$, $T-C(O)-(CH_2)_n-CH(R^2)N(R^3)_2$, $T-P(O)(OR^2)_2$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 не является водородом; каждый T независимо означает валентную связь или $-C(R)_2O-$;

каждый R^2 независимо означает водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенное (5-8)-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^3 независимо означает водород, $C(O)R^2$, $C(O)OR^2$, $S(O)_2R^2$, OR^2 , необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенное (5-8)-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или два R^3 у одного и того же атома азота образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, (4-7)-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее, помимо атома азота, 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый n равен 0-6;

Q означает необязательно замещенную C_{1-10} алкилиденовую цепь, где от нуля до четырех метиленовых звеньев в Q независимо замещены фрагментами $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(O)-$; и

R означает водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

2. Соединение по п.1, где R^1 означает $C(O)R^2$.

3. Соединение по п.2, где R^2 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

4. Соединение по п.2, где R^2 означает необязательно замещенное (5-8)-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

5. Соединение по п.1, где R^1 означает $C(O)OR^2$.

6. Соединение по п.5, где R^2 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

7. Соединение по п.5, где R^2 означает необязательно замещенное (5-8)-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

8. Соединение по п.1, где R^1 означает $C(O)-Q-R^2$.

9. Соединение по п.8, где Q означает необязательно замещенную C_{1-8} алкилиденовую цепь, где от нуля до четырех метиленовых звеньев в Q независимо замещены фрагментами $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(O)-$.

10. Соединение по п.9, где Q представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} алкилиденовую цепь, где от двух до четырех метиленовых звеньев в Q независимо замещены фрагментом $-O-$.

11. Соединение по п.1, где R^1 означает $C(O)-(CH_2)_n-CH(R^2)N(R^3)_2$.

12. Соединение по п.11, где n равно 0-2;

R^2 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и

каждый R^3 означает водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

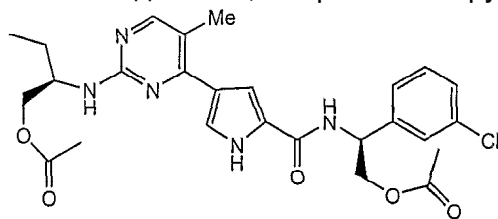
13. Соединение по п.1, где R^1 означает $P(O)(OR^2)_2$.

14. Соединение по п.13, где каждый R^2 независимо означает водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

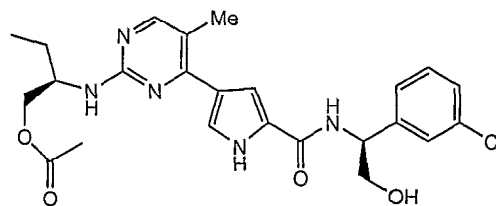
15. Соединение по п.1, где T означает валентную связь.

16. Соединение по п.1, где T означает $-CH_2O-$.

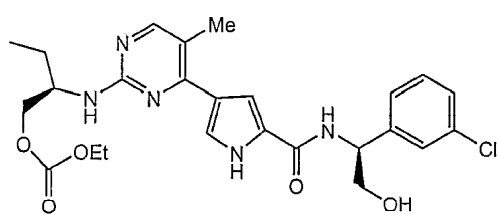
17. Соединение, выбранное из группы, включающей:



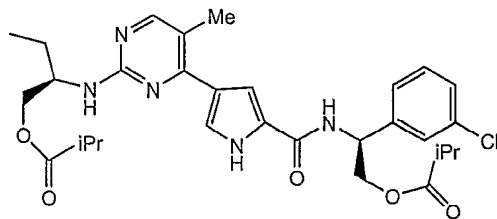
I-1



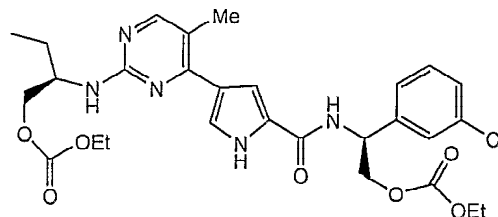
I-2



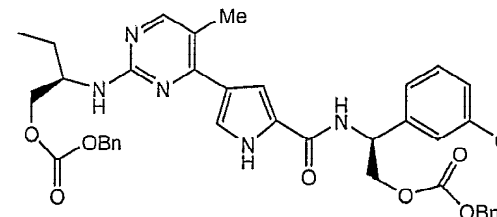
I-3



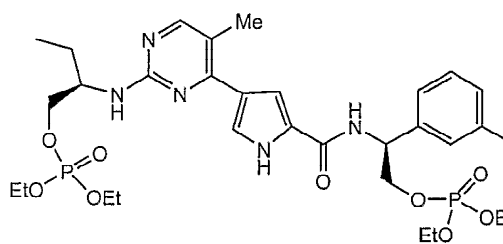
I-4



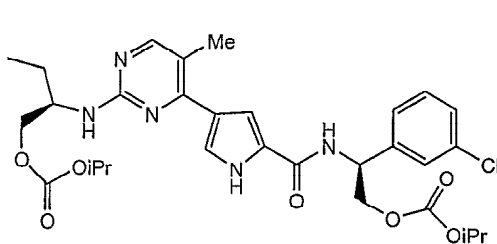
I-5



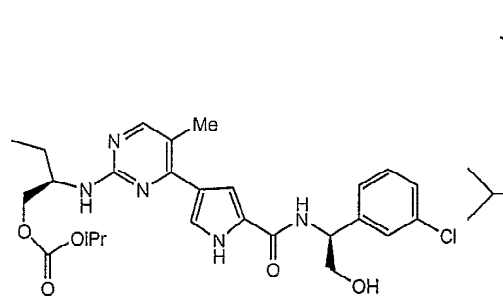
I-6



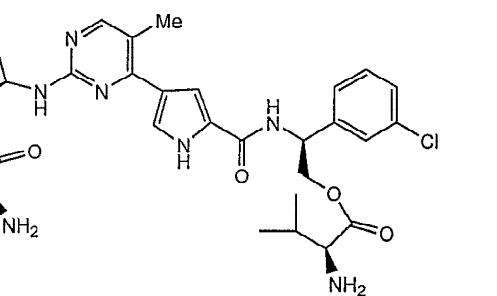
I-7



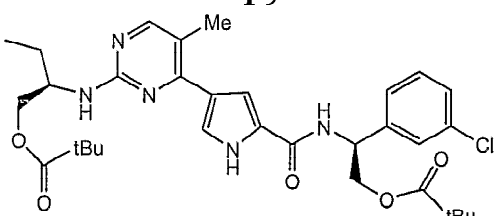
I-8



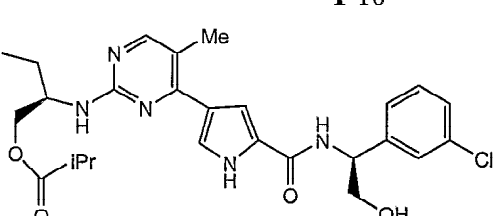
I-9



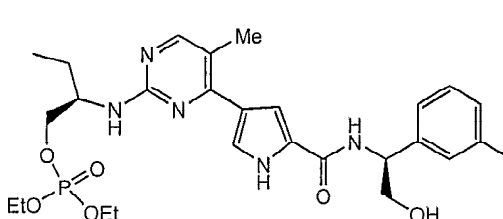
I-10



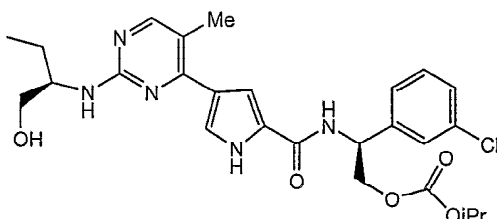
I-11



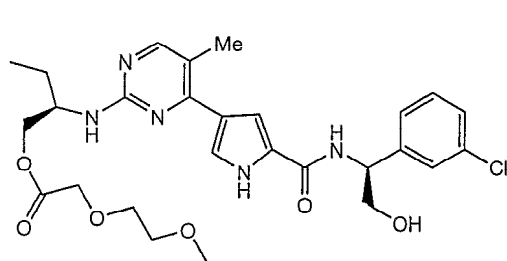
I-12



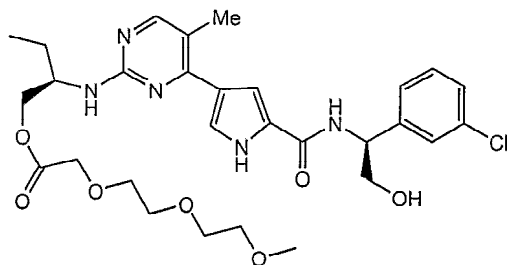
I-13



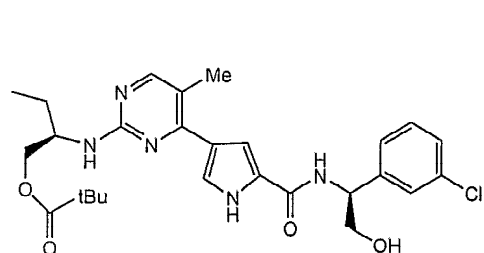
I-14



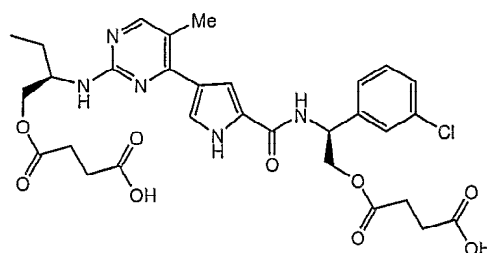
I-15



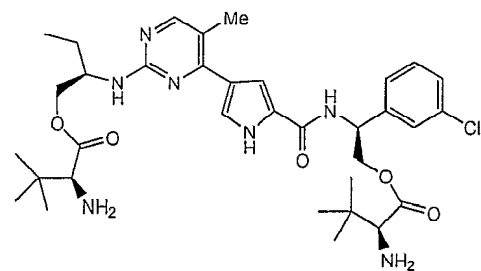
I-16



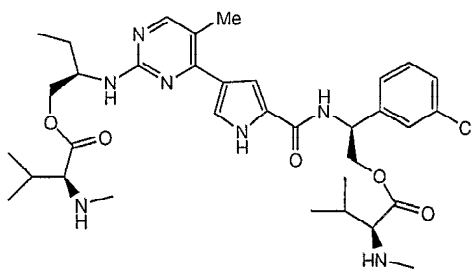
I-17



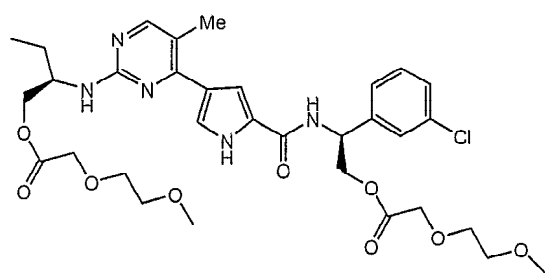
I-18



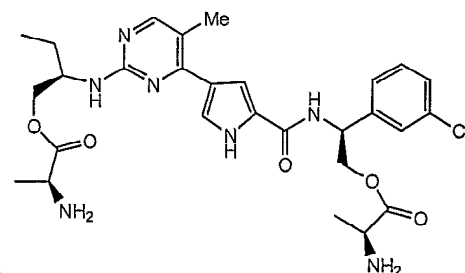
I-19



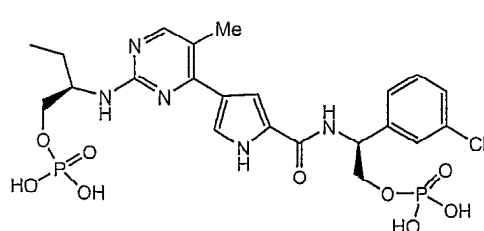
I-20



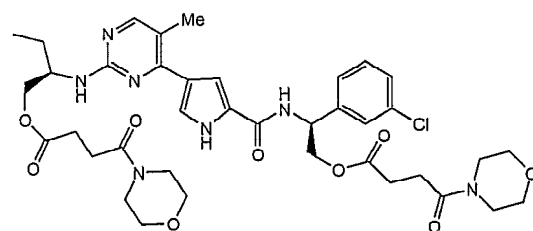
I-21



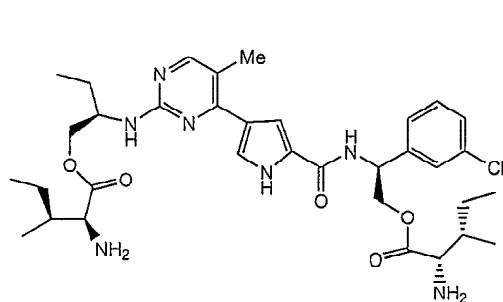
I-22



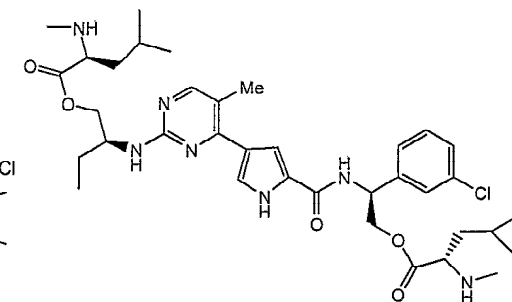
I-23



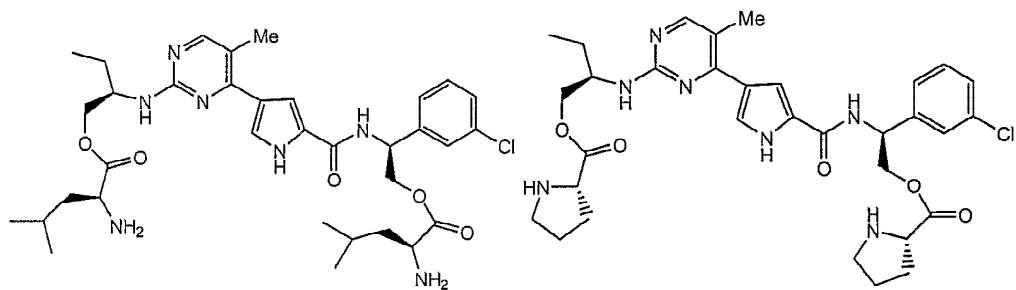
I-24



I-25

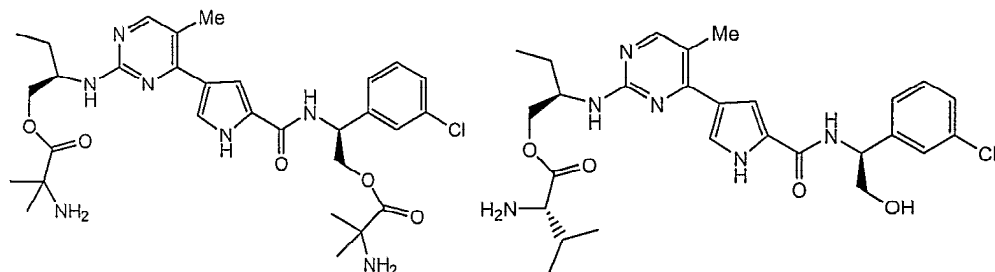


I-26



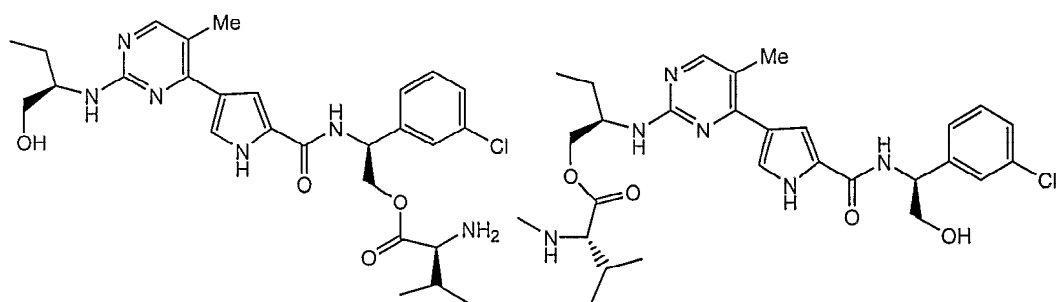
I-27

I-28



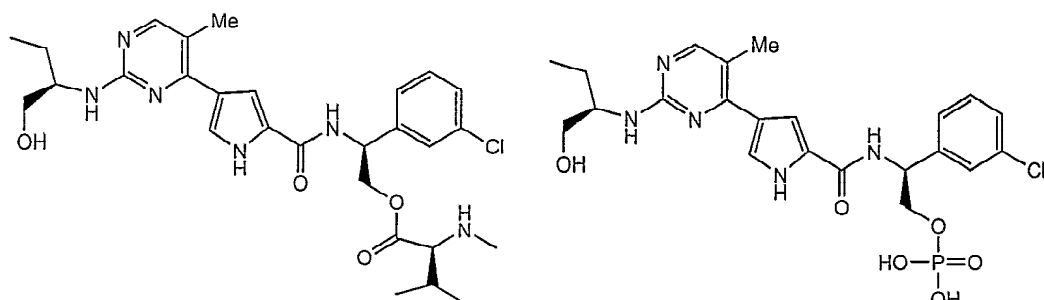
I-29

I-30



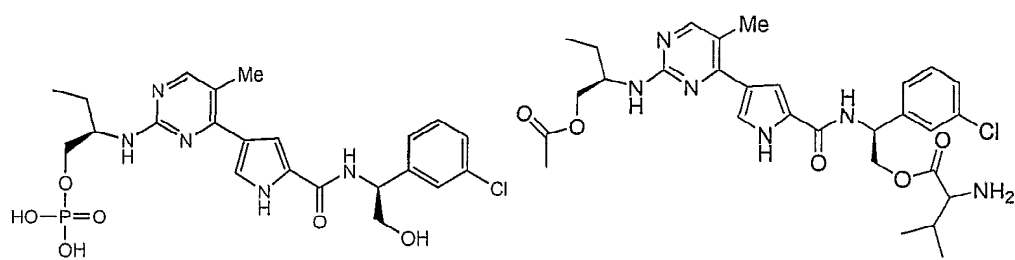
I-31

I-32



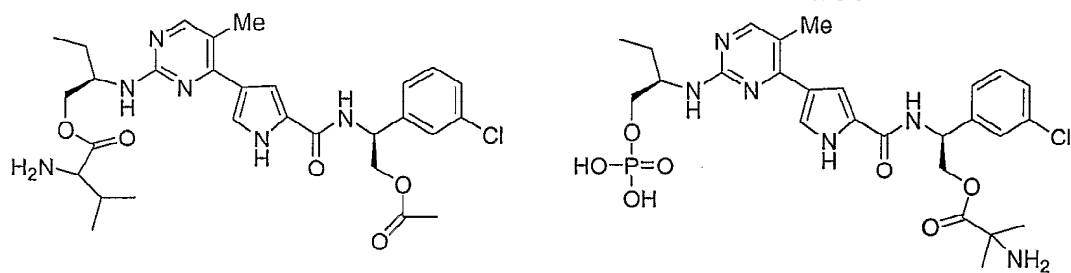
I-33

I-34



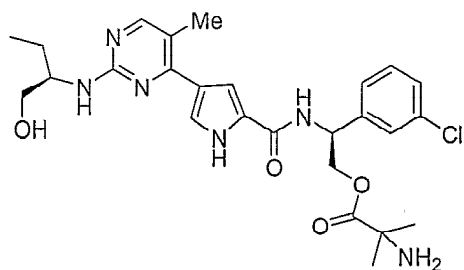
I-35

I-36

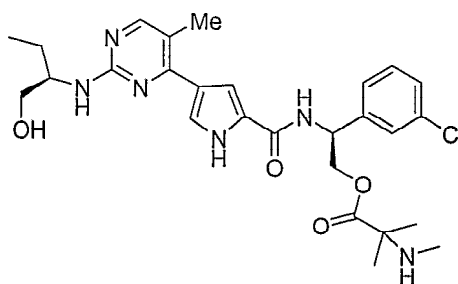


I-37

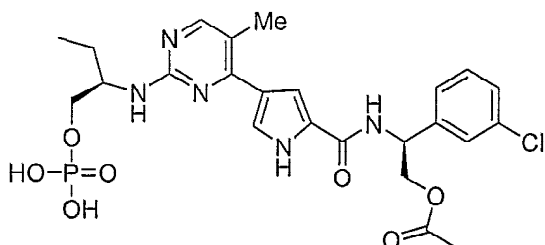
I-38



I-39



I-40 и



I-41

18. Композиция, включающая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или наполнитель.

19. Композиция по п.18, где указанная композиция дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство, выбранное из химиотерапевтического или антипролиферативного средства, противовоспалительного средства, иммуномодулятора или иммуносупрессора, средства для лечения неврологического расстройства, средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, средства для лечения деструктивного заболевания костей, средства для лечения болезни печени, противовирусного средства, средства для лечения заболеваний крови, средства для лечения диабета или средства для лечения расстройств, вызванных иммунодефицитом.

20. Способ ингибирования активности протеинкиназы ERK1 или ERK2 в биологическом образце, где указанный способ включает контактирование указанного образца с

- а) композицией по п.18; или
- б) соединением по п.1.

21. Способ ингибирования активности протеинкиназы ERK1 или ERK2 у пациента, где указанный способ включает введение указанному пациенту

- а) композиции по п.18; или
- б) соединения по п.1.

22. Способ лечения или ослабления тяжести заболевания, состояния или расстройства у нуждающегося в этом пациента, которое выбрано из пролиферативного расстройства, сердечного расстройства, нейродегенеративного расстройства, аутоиммунного расстройства, состояния, связанного с трансплантацией органа, воспалительного заболевания, иммунологически опосредованного заболевания или заболевания костей, где указанный способ включает введение указанному пациенту

- а) композиции по п.18; или
- б) соединения по п.1.

23. Способ по п.22, где указанное заболевание, состояние или расстройство представляет собой рак, выбранный из рака груди, яичника, шейки, предстательной железы, яичек, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластомы, нейробластомы, рака желудка, кожи, кератоакантомы, рака легкого, плоскоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы легкого, рака кости, ободочной кишки, аденомы, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, рака щитовидной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, саркомы, карциномы мочевого пузыря, карциномы печени и желчных протоков, карциномы почки, миелоидных расстройств, лимфоидных расстройств, болезни Ходжкина, рака волосистых клеток, рака щечного кармана и глотки (ротовой части), рака губы, языка, рта, глотки, тонкой кишки, ободочной и прямой кишки, толстой кишки, прямой кишки, мозга и центральной нервной

системы, или лейкемии.

24. Способ по п.23, где указанное заболевание, состояние или расстройство представляет собой меланому или рак, выбранный из рака груди, ободочной кишки или поджелудочной железы.

RU 200614448 A

RU 200614448 A