



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005102094/04, 27.06.2003

(30) Приоритет: 28.06.2002 US 60/392,592
20.12.2002 US 60/435,073

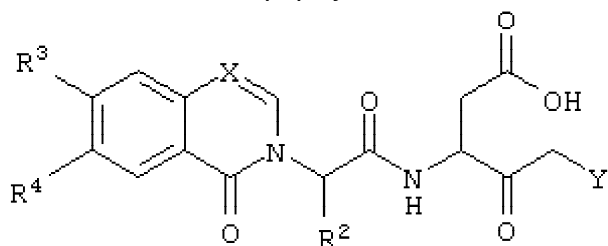
(43) Дата публикации заявки: 27.02.2006 Бюл. № 6

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 20050128(86) Заявка РСТ:
US 03/20557 (27.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/002961 (08.01.2004)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):
НЕГТЕЛ Рональд (GB),
МОРТИМОР Майкл (GB),
СТАДЛИ Джон (GB),
МИЛЛАН Дэвид (GB)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) ИНГИБИТОРЫ КАСПАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

где X представляет собой CH или N;

Y представляет собой галоген, трифторфенокси или тетрафторфенокси;

R² представляет собой C₁₋₆алкил с прямой или разветвленной цепью;R³ представляет собой водород, галоген, OCF₃, CN или CF₃; иR⁴ представляет собой водород, галоген, OCF₃, SR, CN, CF₃, Ar или T-Ar,

где T представляет собой O или S;

R представляет собой C₁₋₆алкил с прямой или разветвленной цепью;

Ar представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами,

выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 , CN , OMe , OCF_3 и NR^5R^6 ; и

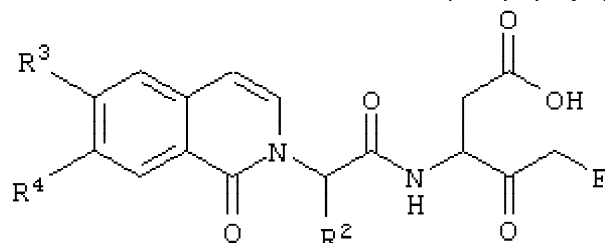
R^5 и R^6 , каждый независимо друг от друга представляет собой H или C_{1-6} -алкил с прямой или разветвленной цепью, или R^5 и R^6 вместе образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из O , S , NH и N (прямой или разветвленный C_{1-6} алкил),

при условии, что если Y представляет собой галоген, то оба R^3 и R^4 одновременно не являются водородом.

2. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой этил, н-пропил или изопропил.

3. Соединение по п.1 или 2, где Y представляет собой F , трифторфенокси или тетрафторфенокси.

4. Соединение по п.1, имеющее формулу IA



IA

где R^2 представляет собой этил, н-пропил или изопропил; и R^3 и R^4 каждый независимо друг от друга представляет собой водород, галоген, OCF_3 , CN , CF_3 или Ar , при условии, что оба R^3 и R^4 одновременно не являются водородом.

5. Соединение по п.4, где R^2 представляет собой этил.

6. Соединение по п.4 или 5, где R^3 представляет собой водород.

7. Соединение по п.4 или 5, где R^3 представляет собой H , и R^4 представляет собой F , Cl , CN , Ar или CF_3 .

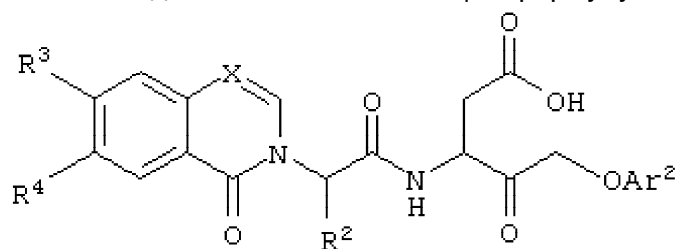
8. Соединение по п.6, где R^3 представляет собой H , и R^4 представляет собой F , Cl , CN , Ar или CF_3 .

9. Соединение по п.4 или 5, где R^4 представляет собой Cl или CF_3 .

10. Соединение по п.6, где R^4 представляет собой Cl или CF_3 .

11. Соединение по п.7, где R^4 представляет собой Cl или CF_3 .

12. Соединение по п.1, имеющее формулу IB



IB

где X представляет собой CH или N ;

R^2 представляет собой этил, н-пропил или изопропил;

R^3 и R^4 , каждый независимо друг от друга представляет собой водород, галоген, OCF_3 , CN или CF_3 ; и

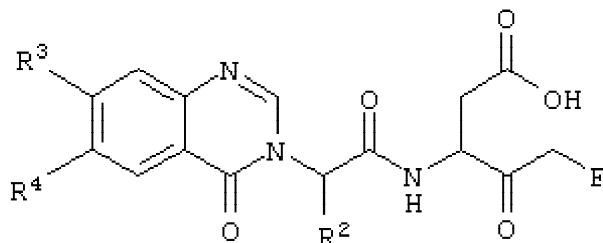
Ar^2 представляет собой трифторфенил или тетрафторфенил.

13. Соединение по п.12, где Ar^2 представляет собой 2,3,5,6-тетрафторфенил.

14. Соединение по п.12 или 13, где R^2 представляет собой этил.

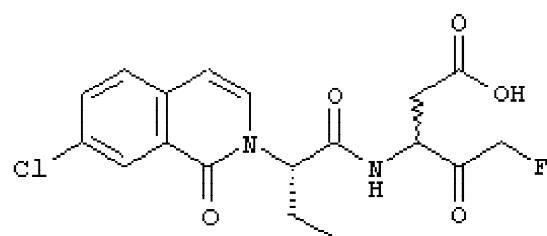
15. Соединение по п.12 или 13, где X представляет собой CH .

16. Соединение по п.14, где X представляет собой CH.
17. Соединение по п.12 или 13, где R³ представляет собой H, и R⁴ представляет собой F, Cl или CF₃.
18. Соединение по п.14, где R³ представляет собой H, и R⁴ представляет собой F, Cl или CF₃.
19. Соединение по п.15, где R³ представляет собой H, и R⁴ представляет собой F, Cl или CF₃.
20. Соединение по п.15, где R⁴ представляет собой Cl или CF₃.
21. Соединение по п.17, где R⁴ представляет собой Cl или CF₃.
22. Соединение по п.18 или 19, где R⁴ представляет собой Cl или CF₃.
23. Соединение по п.1, имеющее формулу IC

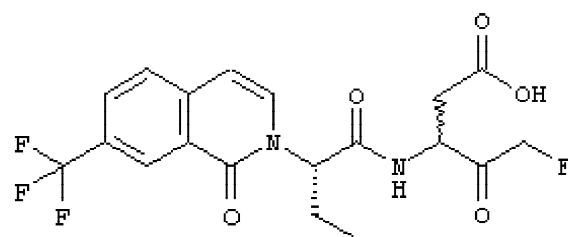


IC

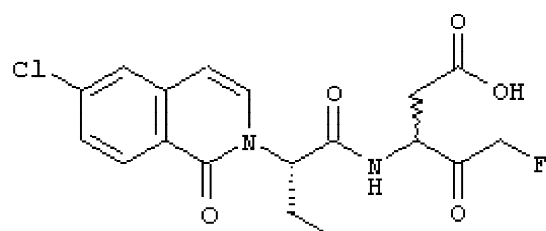
- где R² представляет собой этил, н-пропил или изопропил;
 R³ представляет собой водород, галоген, OCF₃, CN или CF₃;
 R⁴ представляет собой галоген, OCF₃, CN, CF₃, SR или T-Ar;
 T представляет собой O или S;
 R представляет собой C₁₋₆алкил с прямой или разветвленной цепью;
 Ar представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами, выбранными из галогена, CH₃, CF₃, CN, OMe, OCF₃ и NR⁵R⁶; и
 R⁵ и R⁶, каждый независимо друг от друга представляет собой H или C₁₋₆алкил с прямой или разветвленной цепью, или R⁵ и R⁶ вместе образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, NH и N (прямой или разветвленный C₁₋₆алкил).
24. Соединение по п.23, где R² представляет собой этил.
 25. Соединение по п.23 или 24, где R³ представляет собой водород.
 26. Соединение по п.23 или 24, где T представляет собой O.
 27. Соединение по п.25, где T представляет собой O.
 28. Соединение по любому из пп.23, 24 или 27, где R⁴ представляет собой T-Ar.
 29. Соединение по п.25, где R⁴ представляет собой T-Ar.
 30. Соединение по п.26, где R⁴ представляет собой T-Ar.
 31. Соединение по п.1, выбранное из



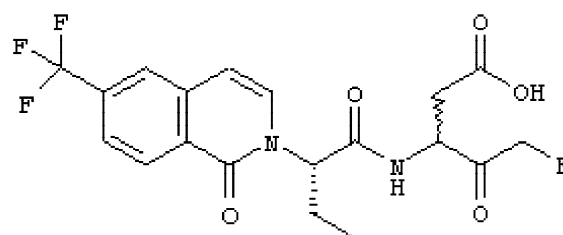
1.



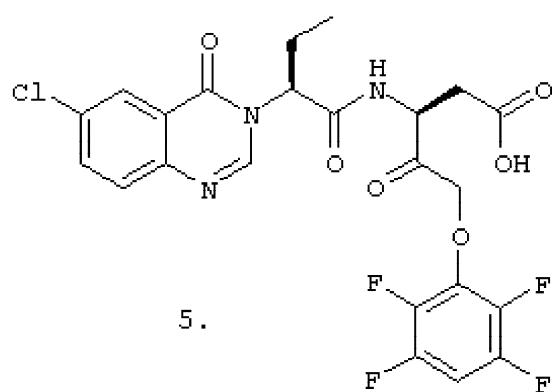
2.



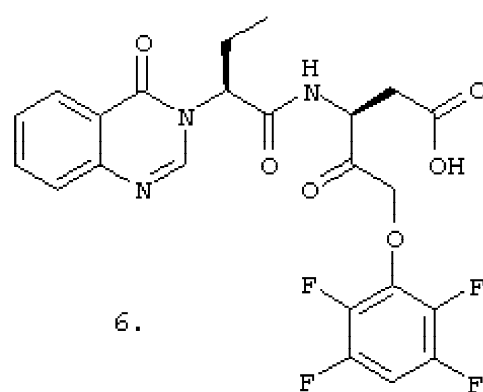
3.



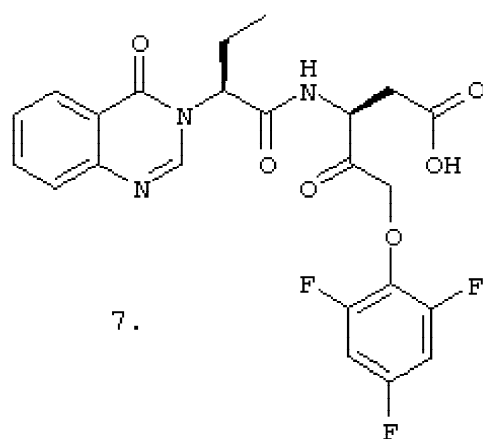
4.



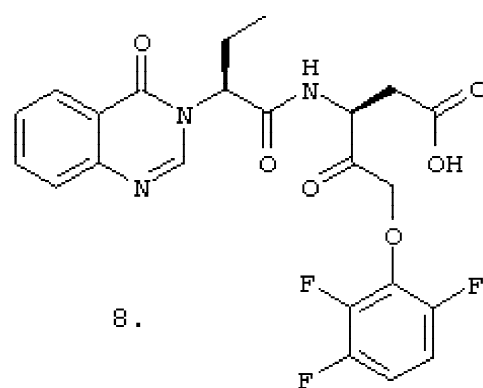
5.



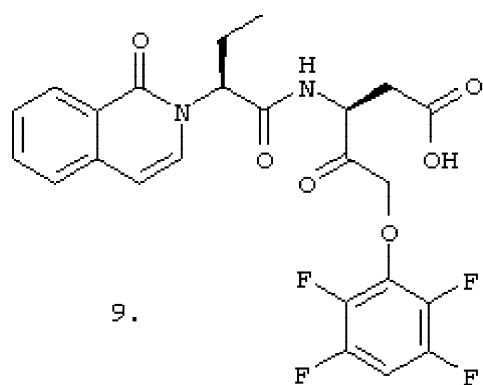
6.



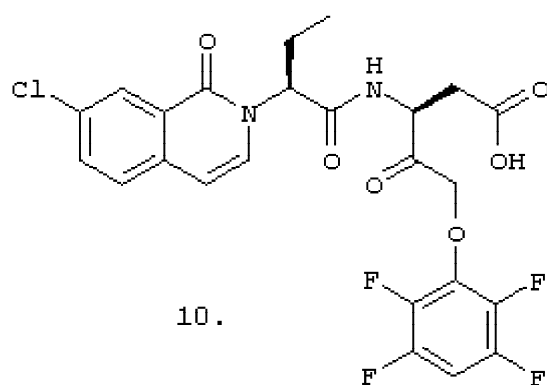
7.



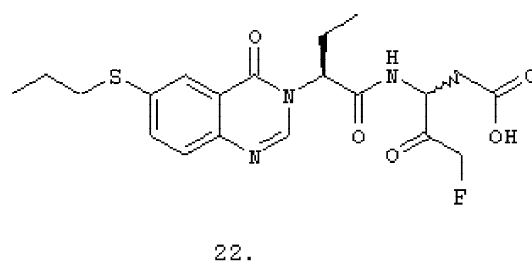
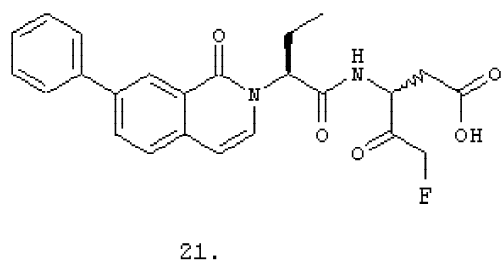
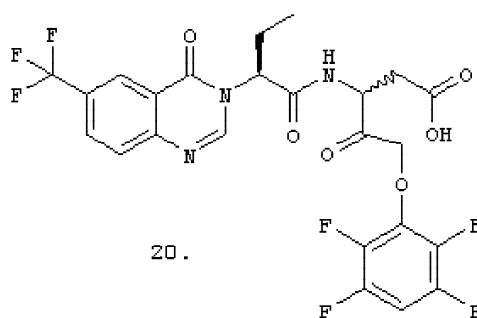
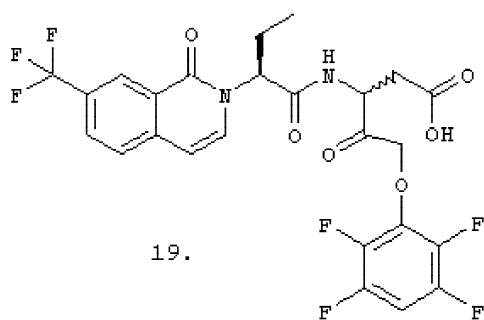
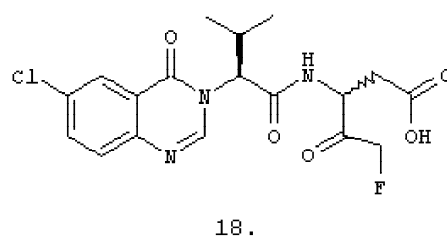
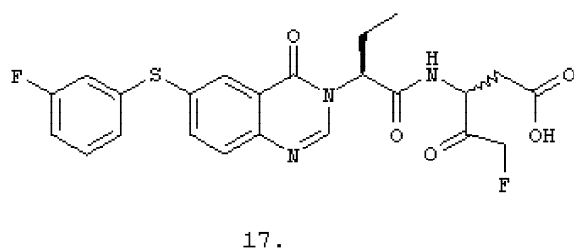
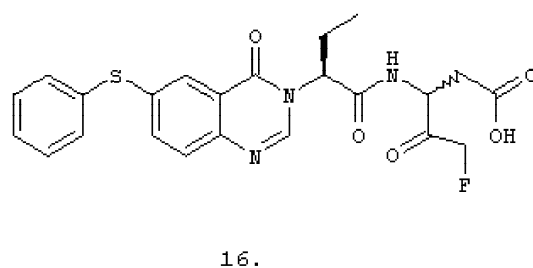
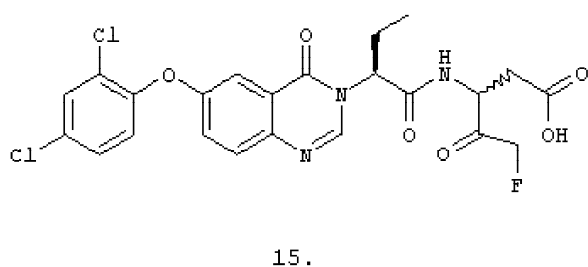
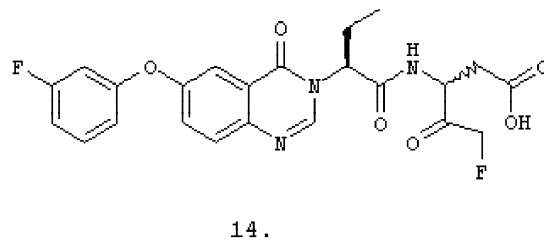
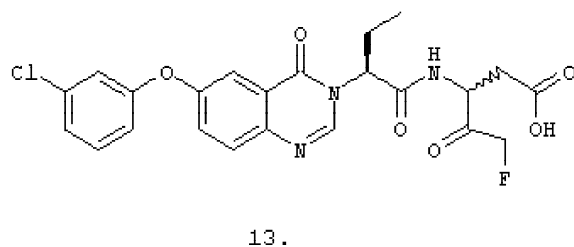
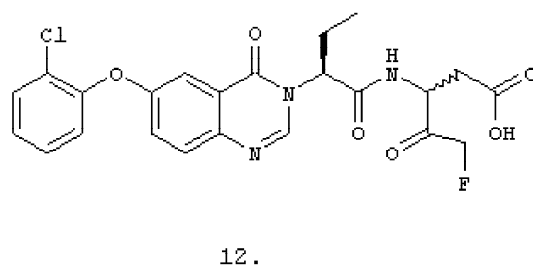
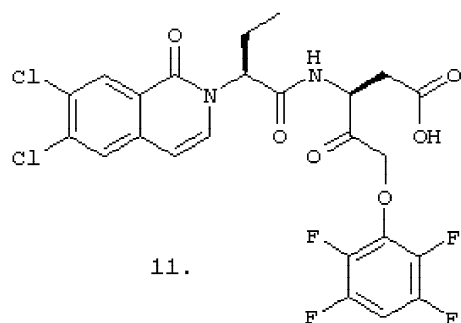
8.



9.



10.



32. Фармацевтическая композиция, содержащая

a) соединение по любому из пп.1-31 и

b) фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

33. Способ лечения заболевания у пациента, где указанное заболевание выбрано из IL-1-опосредуемого заболевания; апоптоз-опосредуемого заболевания; воспалительного заболевания; аутоиммунного заболевания; деструктивного заболевания кости; пролиферативного расстройства; инфекционного заболевания; дегенеративного заболевания; заболевания, ассоциированного с клеточной гибелью; заболевания, вызванного избыточным потреблением пищевого спирта; вирусного заболевания; заболеваний сетчатки; увеита; воспалительного перитонита; остеоартрита; панкреатита; астмы; респираторного дистресс-синдрома взрослых; гломерулонефрита; ревматоидного артрита; системной красной волчанки; склеродермии; хронического тиреоидита; болезни Грейвса; аутоиммунного гастрита; диабета; аутоиммунной гемолитической анемии; аутоиммунной нейтропении; тромбоцитопении; хронического активного гепатита; тяжелой миастении; воспалительного заболевания кишечника; болезни Крона; псориаза; атопического дерматита; рубцевания; реакции "трансплантат против хозяина"; реакции отторжения трансплантата; апоптоза в органах после Ожеговых поражений; остеопороза; лейкоза и ассоциированных с ним расстройств; миелодиспластического синдрома; заболевания кости, ассоциированного с множественной миеломой; острого миелогенного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; метастазирующей меланомы; саркомы Капоши; множественной миеломы; геморрагического шока; сепсиса; септического шока; ожогов; шигеллоза; болезни Альцгеймера; болезни Паркинсона; болезни Гентингтона; болезни Кеннеди; заболевания, вызываемого прионами; церебральной ишемии; эпилепсии; ишемии миокарда; острой и хронической болезни сердца; инфаркта миокарда; застойной сердечной недостаточности; атеросклероза; отторжения трансплантата при коронарном шунтировании; атрофии мышц спинного мозга; амиотрофического бокового склероза; рассеянного склероза; ВИЧ-ассоциированного энцефалита; старения; алопеции; неврологического расстройства, вызванного инсультом; язвенного колита; травматического поражения головного мозга; поражения спинного мозга; гепатита В; гепатита С; гепатита G; желтой лихорадки; лихорадки денге или японского энцефалита; различных форм заболеваний печени; заболевания почек; поликистозного заболевания почек; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с H. pylori; ВИЧ-инфекции, туберкулеза; менингита; недостаточности органов; осложнений, ассоциированных с отторжением трансплантата при коронарном шунтировании; и различных форм рака при иммунотерапии; где указанный способ включает стадию введения указанному пациенту фармацевтической композиции по п.32.

34. Способ по п.33, где указанным заболеванием является апоптоз-опосредуемое заболевание; воспалительное заболевание; аутоиммунное заболевание; деструктивное заболевание кости; пролиферативное расстройство; инфекционное заболевание; дегенеративное заболевание; заболевание, ассоциированное с клеточной гибелью; заболевание, вызванное избыточным потреблением пищевого спирта; вирусное заболевание; воспалительный перитонит; остеоартрит; гломерулонефрит; ревматоидный артрит; диабет; аутоиммунная гемолитическая анемия; аутоиммунная нейтропения; тромбоцитопения; хронический активный гепатит; рубцевание; реакция "трансплантат против хозяина"; реакция отторжения трансплантата; апоптоз органов после ожоговых поражений; остеопороз; лейкоз и ассоциированные с ним расстройства; миелодиспластический синдром; метастазирующая меланома; геморрагический шок; сепсис; септический шок; ожоги; шигеллоз; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; болезнь Гентингтона; болезнь Кеннеди; заболевание, вызываемое прионами; церебральная ишемия; эпилепсия; ишемия миокарда; острая и хроническая болезнь сердца; инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность; атеросклероз; отторжение трансплантата при коронарном шунтировании; атрофия мышц спинного мозга; амиотрофический боковой склероз; рассеянный склероз, ВИЧ-ассоциированный энцефалит; старение; алопеция; неврологическое расстройство, вызываемое инсультом; травматическое поражение головного мозга; поражение спинного мозга; гепатит В; гепатит С; гепатит G; различные формы заболеваний печени; заболевание почек; поликистозное заболевание почек; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, ассоциированная с *H.pylori*; ВИЧ-инфекция, туберкулез; менингит; осложнения, ассоциированные с отторжением трансплантата при коронарном шунтировании; и различные формы рака при иммунотерапии.

35. Способ по п.34, где указанным заболеванием являются осложнения, ассоциированные с отторжением трансплантата при коронарном шунтировании.

36. Способ ингибирования опосредуемой каспазой функции у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту фармацевтической композиции по п.32.

37. Способ снижения уровня продуцирования IGIF или $IFN-\gamma$ в организме пациента, включающий стадию введения указанному пациенту фармацевтической композиции по п.32.

38. Способ консервации клеток, включающий стадию погружения клеток в раствор соединения по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемого производного.

39. Способ по п.38, где указанные клетки присутствуют

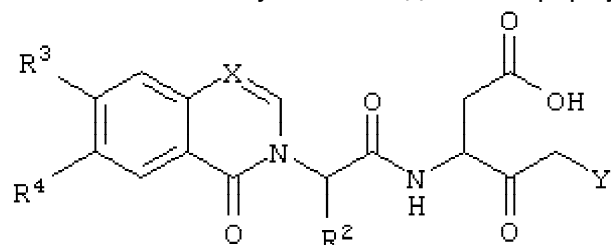
a) в органе, предназначенном для трансплантации, или

b) в продукте крови.

40. Способ лечения рака с использованием иммунотерапии, где указанная иммунотерапия в качестве компонента включает соединение по любому из пп.1-31.

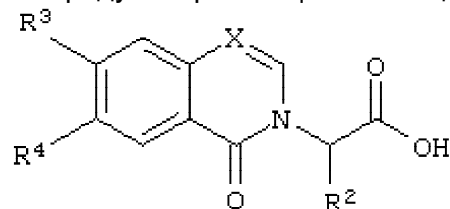
41. Способ по любому из пп.33-40, где указанная композиция, раствор или иммунотерапия включает дополнительное терапевтическое средство.

42. Способ получения соединения формулы I



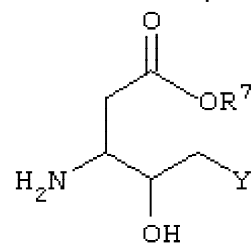
I

предусматривающий взаимодействие кислоты или производного кислоты формулы II

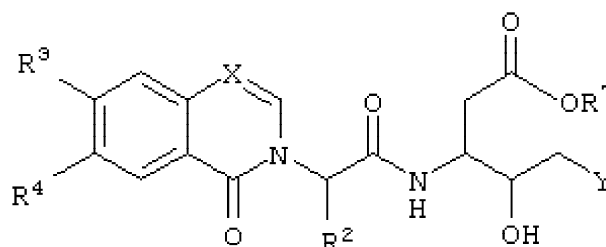


II

с аминокислотой формулы В с получением соединения формулы III



B



III

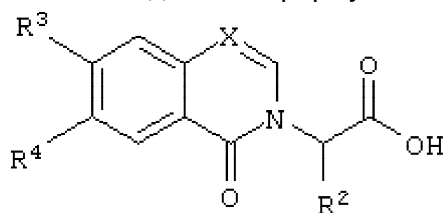
и превращение промежуточного соединения III в соединение I, где X представляет собой CH или N;

Y представляет собой галоген, трифторфенокси или тетрафторфенокси;
 R^2 представляет собой C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью;
 R^3 представляет собой водород, галоген, OCF_3 , CN или CF_3 ; и
 R^4 представляет собой водород, галоген, OCF_3 , SR, CN, CF_3 , Ar или T-Ar,
 где T представляет собой O или S;
 R представляет собой C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью;
 Ar представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами,
 выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 , CN, OMe, OCF_3 и NR^5R^6 ; и

R^5 и R^6 , каждый независимо друг от друга представляет собой H или C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, или R^5 и R^6 вместе образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, NH и N (прямой или разветвленный C_{1-6} алкил); и

R^7 представляет собой подходящую защитную группу,
 при условии, что если Y представляет собой галоген, то оба R^3 и R^4 одновременно не являются водородом.

43. Соединение формулы IIA



IIA

где X представляет собой CH или N;
 R^2 представляет собой C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью;
 R^3 представляет собой водород, галоген, OCF_3 , CN или CF_3 ;
 R^4 представляет собой водород, галоген, OCF_3 , SR, CN, CF_3 , Ar или T-Ar;
 T представляет собой O или S;
 R представляет собой C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью;
 Ar представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами,
 выбранными из галогена, CH_3 , CF_3 , CN, OMe, OCF_3 и NR^5R^6 ; и
 R^5 и R^6 , каждый независимо друг от друга представляет собой H или C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, или R^5 и R^6 вместе образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее вплоть до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, NH и N (прямой или разветвленный C_{1-6} алкил).

44. Соединение по п.43, где R^2 представляет собой этил или изопропил.