



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2009102536/04**, **26.06.2007**(30) Конвенционный приоритет:
27.06.2006 SE 0601397-3
11.08.2006 US 60/837,402(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **27.01.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/056377 (26.06.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2008/000744 (03.01.2008)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):

БИОВИТРУМ АБ (пабл) (SE)

(72) Автор(ы):

СЕЙВОРИ Эдвард Дэниел (GB)(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из
 - (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(циклопентилметокси)-9Н-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола;
 - (2R,3R,4R,5R)-5-{6-амино-2-[(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)окси]-9Н-пурин-9-ил}-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола;
 - (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(2,5-дифторфенокси)-9Н-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола;
 - (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(3,4-дифторфенокси)-9Н-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола;
 - (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-9Н-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола;
 - (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-{[(1S)-1-метилпропил]амино}-9Н-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола; и
 - (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(циклогексиламино)-9Н-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола.
2. Соединение по п.1, для применения в терапии.
3. Соединение по п.1 для применения для предупреждения, лечения или ослабления

патологического состояния, которое может быть ослаблено или предотвращено посредством агонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2A.

4. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства для предупреждения, лечения или ослабления патологического состояния, которое может быть ослаблено или предотвращено посредством агонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2A.

5. Применение по п.4, где указанное патологическое состояние связано с болью.

6. Применение по п.5, где указанной болью является гипералгезия.

7. Применение по п.5 или 6, где указанная боль вызвана невропатией.

8. Применение по п.5 или 6, где указанная боль связана с диабетической невропатией, полиневропатией, радикулопатией седалищного нерва/поясницы, раком, постгерпетической невралгией, болевым синдромом височно-нижнечелюстного сустава, ревматоидным артритом, фибромиалгией, остеоартритом, панкреатической болью, болью в области таза/промежности, стенозом спинного мозга, заболеванием височно-нижнечелюстного сустава, ВИЧ-инфекцией, невралгией тройничного нерва, хронической невропатической болью, болью в области поясницы, болью после неудачной операции на позвоночнике, болью в спине, послеоперационной болью, болью после физических травм (включая пулевые ранения, дорожно-транспортные происшествия, ожоги), болью в области сердца, болью в грудной клетке, болью в области таза/болью в результате воспаления таза, болью в области шеи, болью в кишечнике, фантомной болью конечностей, болью при родах (при родовых схватках/кесаревом сечении), почечной коликой, острой болью при опоясывающем лишае, острой пронизывающей болью при панкреатите (при раке), дисменореей/эндометриозом; или с любыми вышеупомянутыми патологическими состояниями, причиной развития или обострения которых являются бактериальные или вирусные инфекции.

9. Применение по п.5 или 6, где указанная боль вызвана воспалительным заболеванием или комбинированным воспалительным, аутоиммунным и невропатическим поражением ткани.

10. Применение по п.5 или 6, где указанная боль связана с ревматоидным артритом, остеоартритом, болью в суставах (при тендоните, бурсите, остром артрите), болью в области поясницы, болью после неудачной операции на позвоночнике, болью в спине, послеоперационной болью, болью после физических травм (включая пулевые ранения, дорожно-транспортные происшествия, ожоги), фибромиалгией, ревматоидным артритом, спондилитом, подагрическим артритом и другими артритными состояниями, раком, ВИЧ-инфекцией, диабетической невропатией, полиневропатией, радикулопатией седалищного нерва/поясницы, аутоиммунным поражением (включая рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, тяжелую миастению), реакцией «трансплантат против хозяина», отторжением аллотрансплантата, лихорадкой и миалгией, вызванных инфекциями, СПИД-связанным комплексом (ARC), образованием келоидных рубцов, рубцеванием ткани, болезнью Крона, язвенным колитом и пирезом, синдромом раздраженного кишечника, остеопорозом, мозговой формой малярии и бактериальным менингитом, болью в кишечнике, болью при раке, болью в спине, фибромиалгией и послеоперационной болью или болью при любых вышеупомянутых патологических состояниях, причиной развития или обострения которых являются бактериальные или вирусные инфекции.

11. Применение по п.5, где указанной болью является ишемическая боль.

12. Применение по п.5 или 11, где указанная боль связана с заболеванием коронарных артерий, заболеванием периферических артерий, состояниями, характеризующимися недостаточным поступлением крови, обычно вследствие

атеросклероза, гипертрофией левого желудочка, эссенциальной гипертензией, гипертоническим кризом, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, непереносимостью физической нагрузки, хронической сердечной недостаточностью, аритмией, нарушением сердечного ритма, синкопе, атеросклерозом, легкой хронической сердечной недостаточностью, стенокардией, стенокардией Принцметала (формой стенокардии), стабильной стенокардией и стенокардией, индуцированной физической нагрузкой, реокклюзией при шунтировании, перемежающейся хромотой (облитерирующим атеросклерозом), артритом, нарушением диастолической и систолической функции, атеросклерозом, постишемическим/реперфузионным повреждением, диабетом (типа I и II), тромбозом и геморрагией, которая также вызывает ишемическую боль.

13. Применение по п.4, где указанное патологическое состояние связано с воспалением.

14. Применение по п.13, где указанное воспаление вызвано или связано с раком (таким как лейкоз, лимфома, карцинома, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак почек, меланома, метастазы в печени, легких, молочной железе и предстательной железе и т.п.), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), острым бронхитом, хроническим бронхитом, эмфиземой, бронхоэктазом, кистозным фиброзом, пневмонией, плевритом, острой астмой, хронической астмой, острым респираторным дистресс-синдромом, респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ), респираторным дистресс-синдромом детей (РДСД), острым поражением легких (ОПЛ), ларингитом, фарингитом, персистирующей астмой, хроническим астматическим бронхитом, интерстициальной болезнью легких, злокачественными опухолями легких, заболеванием, связанным с дефицитом антител против альфа-трипсина, облитерирующим бронхиолитом, саркоидозом, фиброзом легких, коллагенозом сосудов, аллергическим ринитом, гиперемией носовой полости, астматическим статусом, болезнью легких, вызванной курением, легочной гипертензией, отеком легких, легочной эмболией, плевральным выпотом, пневмотораксом, гемотораксом, раком легких, аллергией, поллинозом (сенной лихорадкой), чиханием, вазомоторным ринитом, мукозитом, синуситом, заболеванием, индуцированным экзогенными раздражителями (SO₂, смогом, пылью), гиперчувствительностью дыхательных путей, непереносимостью молочных продуктов, пневмонией Леффлера, пневмокониозом, индуцированным коллагеном сосудистым заболеванием, гранулематозом, воспалением бронхов, хроническим воспалением легких, резорбцией кости, реперфузионным повреждением (включая повреждение органов в результате реперфузии после приступов ишемии, например, инфаркта миокарда, инсульта), аутоиммунным заболеванием (таким как отторжение трансплантированных органов, системная красная волчанка, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет типа I, включая деструкцию панкреатических островков, приводящую к развитию диабета, и воспалительные осложнения при диабете), аутоиммунным поражением (включая рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, тяжелую миастению), ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с недостаточной перфузией ткани и воспалением (такими как атеромы, атеросклероз, инсульт, ишемическо-реперфузионное повреждение, хромота, повреждение спинного мозга, застойная сердечная недостаточность, васкулиты, геморрагический шок, спазмы сосудов после кровоизлияния в подпаутинное пространство, спазмы сосудов после цереброваскулярного поражения, плеврит, перикардит и осложнения на сердце при диабете); ишемическо-реперфузионным повреждением, ишемией и связанным с ней

воспалением, рестенозом после ангиопластики и воспалением аневризмы; эпилепсией, нейродегенерацией (включая болезнь Альцгеймера), мышечной усталостью или мышечным спазмом (в частности, спазмом у спортсменов), артритом (таким как ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный спондилит, подагрический артрит), фиброзом (например, фиброзом легких, кожи и печени), рассеянным склерозом, сепсисом, септическим шоком, энцефалитом, инфекционным артритом, реакцией Яриша-Герксхаймера, опоясывающим лишаем, токсическим шоком, мозговой формой малярии, болезнью Лайма, эндотоксическим шоком, шоком, вызванным грамотрицательными бактериями, геморрагическим шоком, гепатитом (гепатитом, вызванным поражением ткани или вирусной инфекцией), тромбозом глубоких вен, подагрой; состояниями, связанными с затруднением дыхания (например, дисфункция и обструкция дыхательных путей, бронхоспазм, сужение сосудов легких, нарушение дыхания, силикоз, саркоз легких, легочная гипертензия, сужение сосудов легких, бронхиальная аллергия и весенний конъюнктивит); состояниями, связанными с кожными воспалениями (включая псориаз, экзему, язвы, контактный дерматит); состояниями, связанными с воспалением кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит и пирез, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника); ВИЧ (в частности, ВИЧ-инфекцией), мозговой формой малярии, бактериальным менингитом, TNF-индуцированной репликацией ВИЧ; TNF-ингибированием активности AZT и DDI, остеопорозом и другими заболеваниями, связанными с резорбцией кости, остеоартритом, ревматоидным артритом, бесплодием, вызванным эндометриозом, лихорадкой и миалгией, вызванными инфекцией, кахексией, вызванной раком, кахексией, вызванной инфекцией или злокачественными опухолями, кахексией, вызванной синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), СПИД-ассоциированным комплексом (ARC), образованием келоидных рубцов, рубцеванием ткани, побочными эффектами, вызванными лечением амфотерицином В, побочными эффектами, вызванными лечением интерлейкином-2, побочными эффектами, вызванными лечением ОКТЗ, или побочными эффектами, вызванными лечением GM-CSF, и другими состояниями, опосредованными избыточной активностью противовоспалительных клеток (включая нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и Т-клетки); или любыми вышеупомянутыми патологическими состояниями, причиной развития или обострения которых являются бактериальные или вирусные инфекции; а также макро- или микрососудистыми осложнениями диабета типа 1 или 2, ретинопатией, нефропатией, автономной невропатией или поражением кровеносных сосудов, вызванным ишемией или атеросклерозом.

15. Применение по п.4, где указанное патологическое состояние связано с артропатией.

16. Применение по п.15, где указанная артропатия вызвана или связана с ревматоидным артритом, спондилитом, подагрическим артритом, остеоартритом, тендонитом, бурситом, острым артритом, неревматоидным артритом или подагрой.

17. Применение соединения по п.1 для приготовления модулирующего заболевание противоревматического средства (DMARD) для замедления прогрессирования артропатии.

18. Применение по п.17 для приготовления DMARD для замедления прогрессирования ревматоидного артрита.

19. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства для стимуляции заживления ран.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 в качестве активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем,

наполнителем или разбавителем.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, которая также включает дополнительное терапевтическое средство, применяемое для предупреждения, лечения или ослабления патологического состояния, которое может быть ослаблено или предотвращено посредством агонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A_{2A}.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где указанное дополнительное терапевтическое средство может быть использовано для устранения боли, воспаления и/или артропатии.

23. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(циклопентилметокси)-9H-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с ROH и снятие защиты с реакционного продукта, где R представляет собой CH₂-циклопентил.

24. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-{6-амино-2-[(2,2,3,3-тетрафторциклобутил)окси]-9H-пурин-9-ил}-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с ROH и снятие защиты с реакционного продукта, где R представляет собой 2,2,3,3-тетрафторциклобутил.

25. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(2,5-дифторфенокси)-9H-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с AgOH и снятие защиты с реакционного продукта, где Ag представляет собой 2,5-дифторфенил.

26. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(3,4-дифторфенокси)-9H-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с AgOH и снятие защиты с реакционного продукта, где Ag представляет собой 3,4-дифторфенил.

27. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-9H-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с AgOH и снятие защиты с реакционного продукта, где Ag представляет собой 3-(трифторметил)-4-хлорфенил.

28. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-(6-амино-2-[(1S)-1-метилпропил]амино)-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с RR'NH и снятие защиты с реакционного продукта, где RR'N представляет собой NH-(S)-втор-бутил.

29. Способ получения (2R,3R,4R,5R)-5-[6-амино-2-(циклогексиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-(гидроксиметил)-4-метокситетрагидрофуран-3-ола, включающий взаимодействие тетрабензоил-2'-метокси-2-нитро-аденозина с RR'NH и снятие защиты с реакционного продукта, где RR'N представляет собой NH-циклогексил.