



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020115596, 17.10.2018

Приоритет(ы):

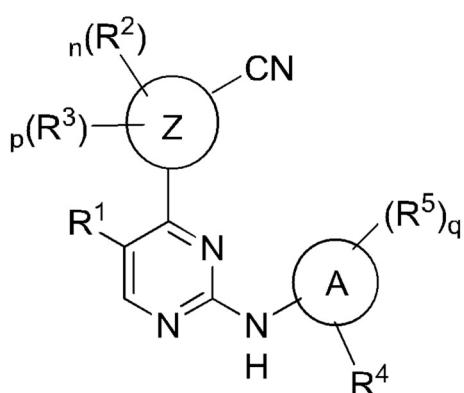
(30) Конвенционный приоритет:  
17.10.2017 US 62/573,251

(43) Дата публикации заявки: 18.11.2021 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 18.05.2020(86) Заявка РСТ:  
US 2018/056190 (17.10.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/079373 (25.04.2019)Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр.  
1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",  
Веселицкий Максим Борисович(71) Заявитель(и):  
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):  
КАРРА Сриниваса Р. (US),  
СЯО Юйфан (US),  
ШЕРЕР Брайан А. (US)(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТВКЛКК<sub>ε</sub> И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I,

или его фармацевтически приемлемые производные, сольваты, соли, гидраты или стереоизомеры, где:

R<sup>1</sup> означает водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алифатический остаток, -OR или галоген;

RU 2020115596 A

R U 2 0 2 0 1 1 5 5 9 6 A

R U 2020115596 A

кольцо Z означает фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота;

каждый независимо означает -R, галоген, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R или -N(R)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>3</sup> независимо означает -R, галоген, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R или -N(R)<sub>2</sub>;

кольцо A означает фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота;

R<sup>4</sup> означает -R, галоген, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R или -N(R)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>5</sup> независимо означает -R, галоген, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R или -N(R)<sub>2</sub>;

каждый R независимо означает водород, C<sub>1-6</sub> алифатический остаток, C<sub>3-10</sub> арил, 3-8-членное насыщенное или частично насыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или 6-12-членное спиро, конденсированное или мостиковое бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый(-ое) из которых необязательно замещен(-о); или

две группы R на одном и том же атоме, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-10</sub> арил, 3-8-членное насыщенное или частично насыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый(-ое) из которых необязательно замещен(-о);

n означает 1 или 2;

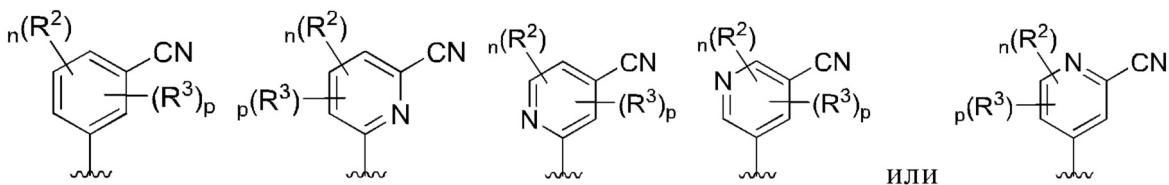
p означает 0, 1 или 2; и

q означает 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где R<sup>1</sup> означает H или F.

3. Соединение по п. 1 или 2, где кольцо Z означает фенил, пиридин или пиримидин.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где кольцо Z представляет собой

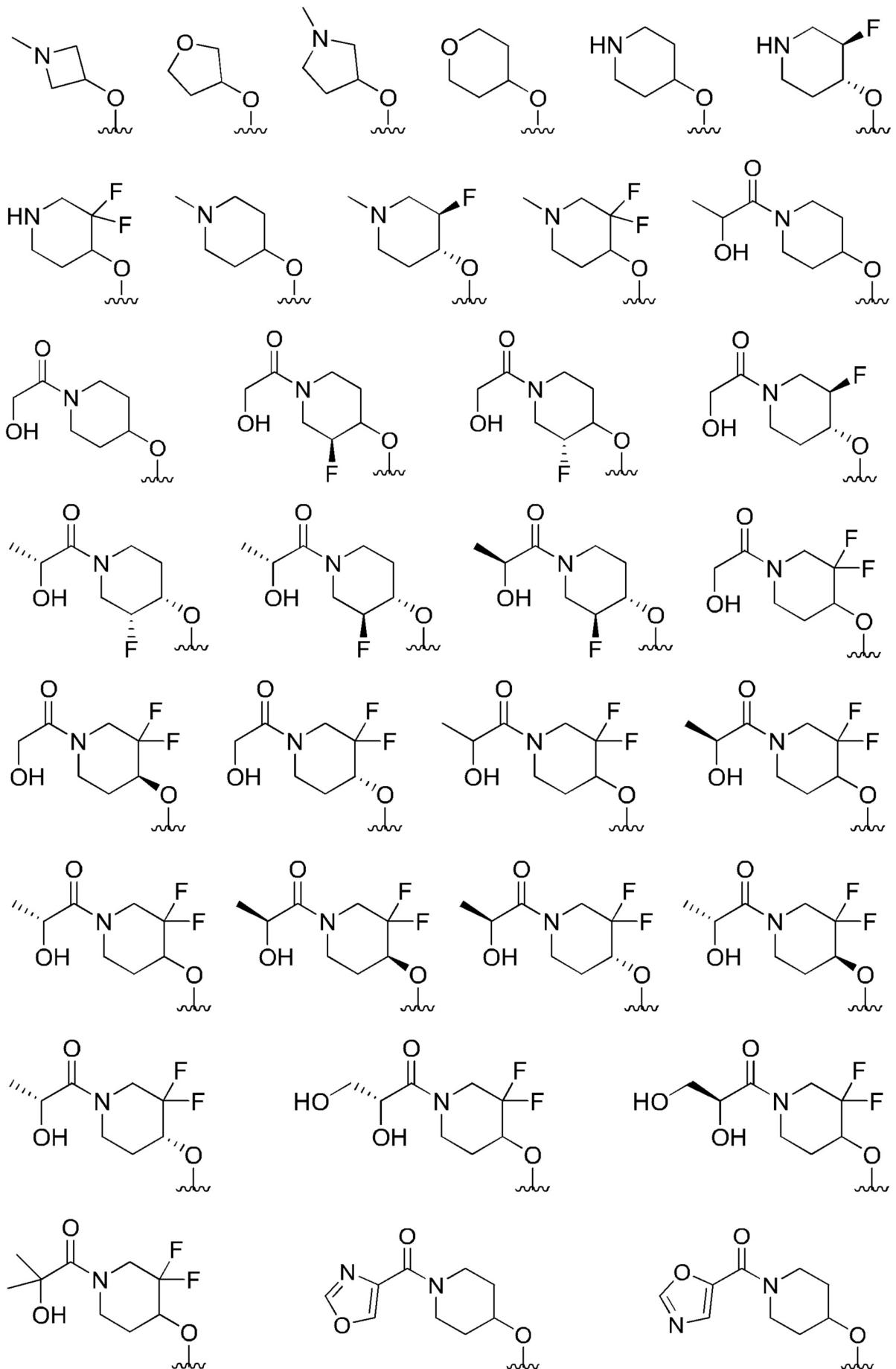


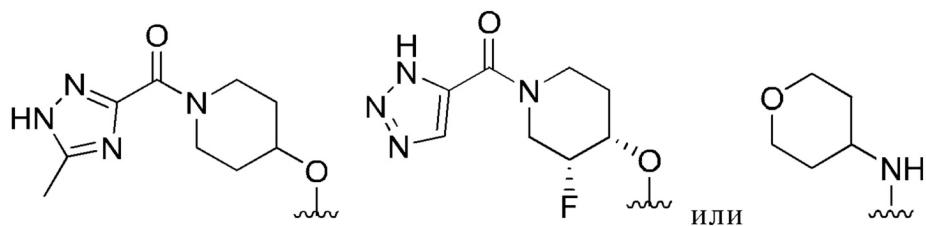
5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R<sup>2</sup> независимо означает -R, галоген, -OR или -N(R)<sub>2</sub>.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R<sup>2</sup> независимо означает

R U 2020115596 A

R U 2020115596 A

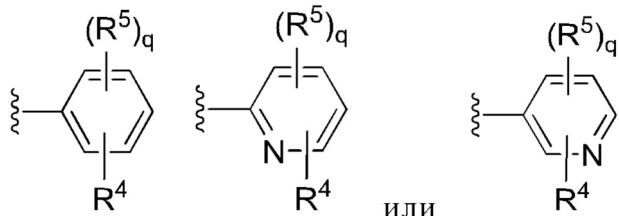




7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R<sup>3</sup> независимо означает -R, галоген, -OR или -N(R)<sub>2</sub>.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где кольцо А означает фенил или пиридинил.

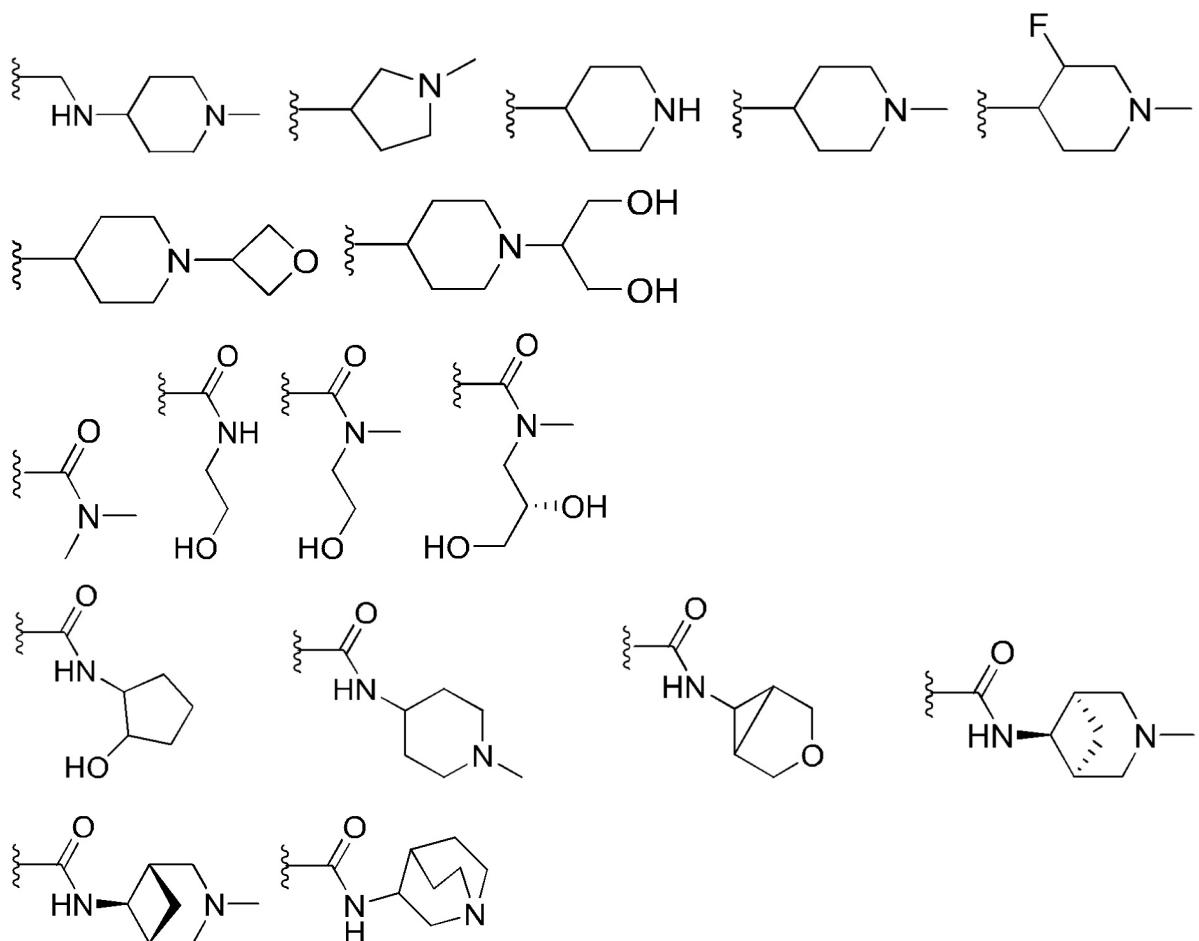
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где кольцо А означает

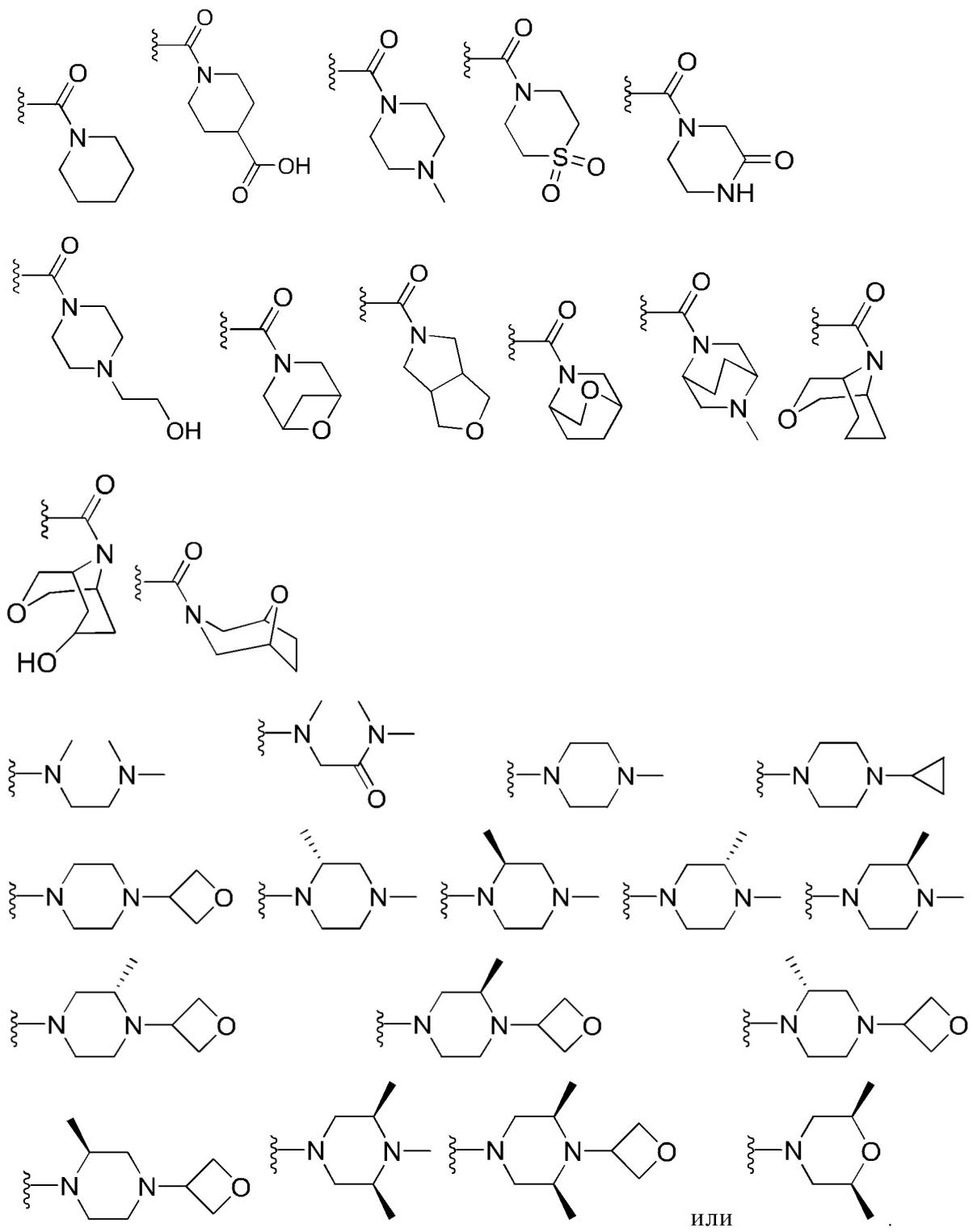


10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R<sup>4</sup> означает -R или -OR.

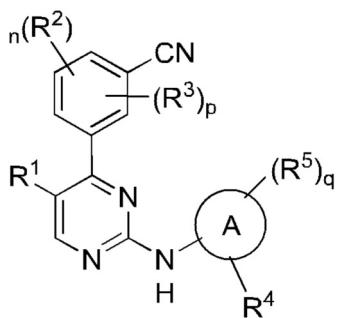
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R<sup>5</sup> независимо означает -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R или -N(R)<sub>2</sub>.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R<sup>5</sup> независимо означает





13. Соединение по п. 1, формулы II

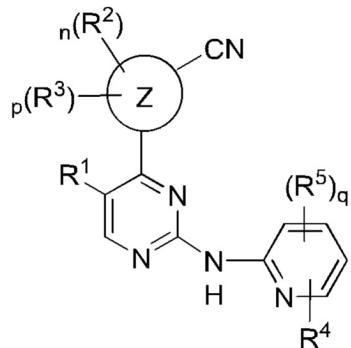


II;

R  
U  
2  
0  
2  
0  
1  
1  
5  
5  
9  
6  
A

или его фармацевтически приемлемые производные, сольваты, соли, гидраты или стереоизомеры.

14. Соединение по п. 1, формулы VI



VI;

или его фармацевтически приемлемые производные, сольваты, соли, гидраты или стереоизомеры.

15. Соединение по п. 1, выбранное из Таблицы 1.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемые вспомогательное средство, носитель или среду для лекарственного средства.

17. Способ ингибирования активности ТВК и ИКК $\epsilon$  у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемых производных, сольватов, солей, гидратов или стереоизомеров.

18. Способ лечения связанного с ТВК/ИКК $\epsilon$  нарушения у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемых производных, сольватов, солей, гидратов или стереоизомеров.

19. Способ по п. 18, где нарушение выбирают из ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, диабета типа I, диабета типа II, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), гипериммуноглобулинемии D и синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла со взрослым началом, подагры, псевподоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемена, сепсиса, удара, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицита антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и злокачественного новообразования.

20. Способ лечения системной красной волчанки у субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемых производных, сольватов, солей, гидратов или стереоизомеров.