

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019142472, 22.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.05.2017 US 62/509,847

(43) Дата публикации заявки: 24.06.2021 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.12.2019(86) Заявка РСТ:
US 2018/033818 (22.05.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/217700 (29.11.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи, ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

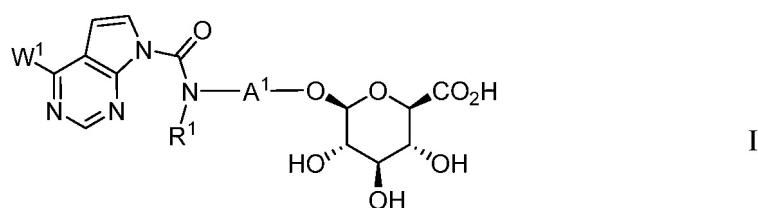
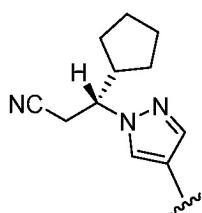
ЛОНГ, Дэниэл Д. (US),
УИЛТОН, Донна А.А. (US),
ЛУ, Менди (US),
ХАДСОН, Райан (US),
БРЭССИЛ, Патрик Дж. (US)

A

(54) ГЛЮКУРОНИДНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

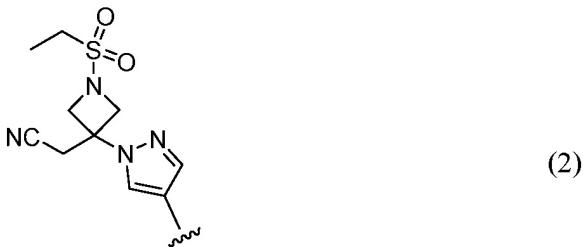
где R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;W¹ выбран из:

(1)

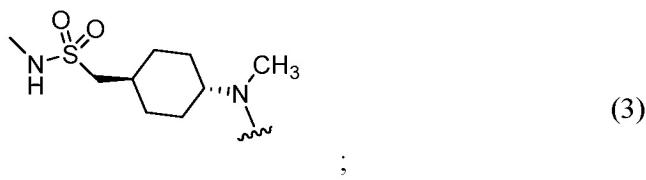
RU 2019142472

2019142472

RU



и



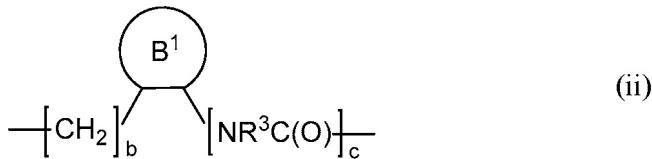
;

и A¹ выбран из:

(a) группы, имеющей формулу (i):

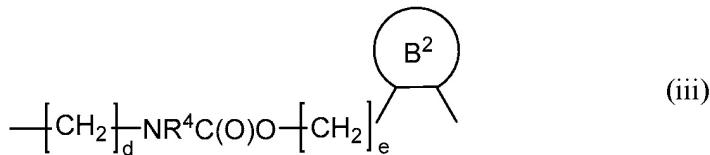
где a равно 2 или 3; и R² представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

(b) группы, имеющей формулу (ii):

где b равно 0 или 1; c равно 0 или 1; R³ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

и B¹ выбран из C₆₋₁₀ арила, C₁₋₉ гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и C₂₋₉ гетероциклической группы; где гетероарильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; арильная или гетероарильная группа является незамещенной или замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси, амино, циано, галогена, гидрокси, нитро и трифторметила; гетероциклическая группа содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и циклоалкильная или гетероциклическая группа является незамещенной или замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси, гидрокси и трифторметила;

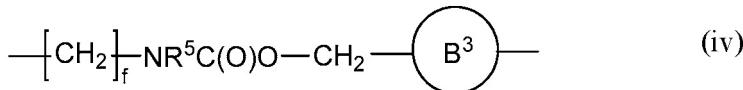
(c) группы, имеющей формулу (iii):

где d равно 2 или 3; e равно 0 или 1; R⁴ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

и B² выбран из C₆₋₁₀ арила, C₁₋₉ гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила и C₂₋₉ гетероциклической группы; где гетероарильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; арильная или гетероарильная группа является незамещенной

или замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси, амино, циано, галогена, гидрокси, нитро и трифторметила; гетероциклическая группа содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и циклоалкильная или гетероциклическая группа является незамещенной или замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси, гидрокси и трифторметила; и

(d) группы, имеющей формулу (iv)



где f равно 2 или 3; R^5 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и B^3 выбран из C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; где гетероарильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; арильная или гетероарильная группа является незамещенной или замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси, амино, циано, галогена, гидрокси, нитро и трифторметила;

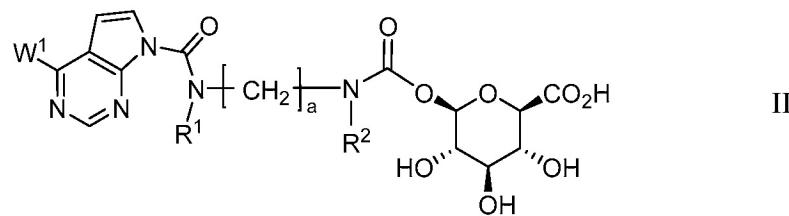
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где W^1 имеет формулу (1).
3. Соединение по п. 1, где W^1 имеет формулу (2).
4. Соединение по п. 1, где W^1 имеет формулу (3).
5. Соединение по любому из пп.1-4, где A^1 представляет собой группу, имеющую формулу (i).
6. Соединение по любому из пп.1-4, где A^1 представляет собой группу, имеющую формулу (ii).

7. Соединение по любому из пп.1-4, где A^1 представляет собой группу, имеющую формулу (iii).

8. Соединение по любому из пп.1-4, где A^1 представляет собой группу, имеющую формулу (iv).

9. Соединение формулы II:



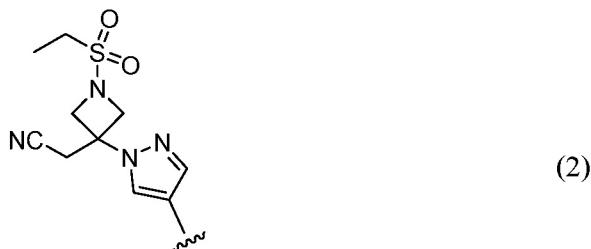
где

a равно 2 или 3;

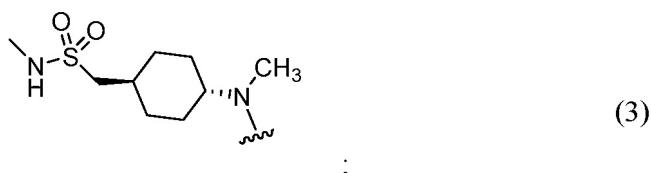
R^1 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и

W^1 выбран из:



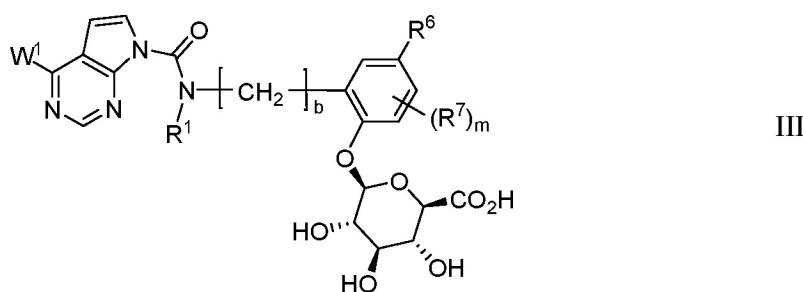
и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, где W^1 имеет формулу (1).
11. Соединение по п. 9, где W^1 имеет формулу (2).
12. Соединение по п. 9, где W^1 имеет формулу (3).
13. Соединение по любому из пп.9-12, где R^1 представляет собой метил; и R^2 представляет собой метил.
14. Соединение формулы III:



где

b равно 0 или 1;

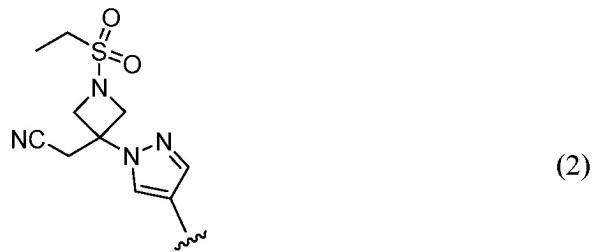
m равно 0, 1 или 2;

R^1 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

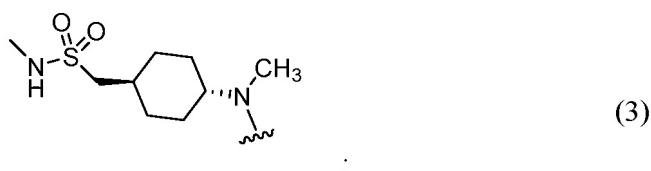
R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алcoxи, амино, циано, галоген, гидрокси, нитро или трифторметил;

каждый R^7 , когда присутствует, независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-3} алcoxи, амино, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила; и

W^1 выбран из:

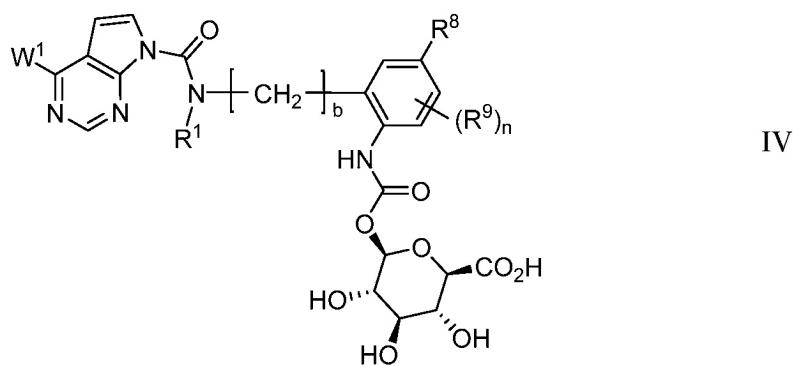


и



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 14, где W^1 имеет формулу (1).
16. Соединение по п. 14, где W^1 имеет формулу (2).
17. Соединение по п. 14, где W^1 имеет формулу (3).
18. Соединение по любому из пп.14-17, где R^1 представляет собой метил.
19. Соединение по любому из пп. 14-17, где b равно 0.
20. Соединение по любому из пп. 14-17, где b равно 1.
21. Соединение по любому из пп. 14-17, где m равно 0.
22. Соединение по любому из пп. 14-17, где R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.
23. Соединение по любому из пп. 14-17, где R^6 представляет собой водород, хлор, метил, нитро или трифторметил.
24. Соединение по любому из пп. 14-17, где b равно 0; m равно 0; R^1 представляет собой метил; и R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.
25. Соединение формулы IV:



где

b равно 0 или 1;

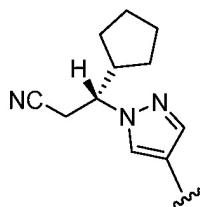
n равно 0, 1 или 2;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

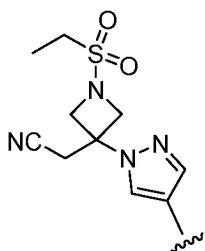
R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алcoxси, амино, галоген, циано, гидрокси, нитро или трифторметил;

каждый R⁹, когда присутствует, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алcoxси, амино, нитро, галогена, циано, гидроксила и трифторметила; и

W¹ выбран из:

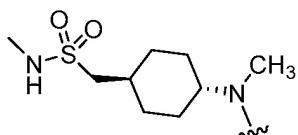


(1)



(2)

и



(3)

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п. 25, где W¹ имеет формулу (1).

27. Соединение по п. 25, где W¹ имеет формулу (2).

28. Соединение по п. 25, где W¹ имеет формулу (3).

29. Соединение по любому из пп. 25-28, где R¹ представляет собой метил.

30. Соединение по любому из пп. 25-28, где b равно 1.

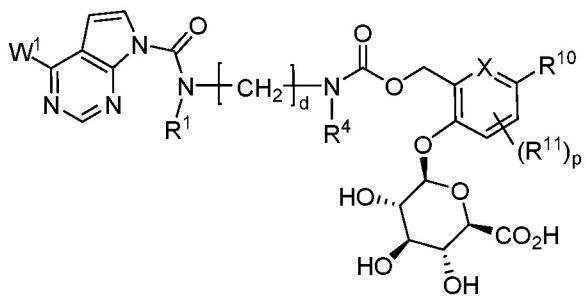
31. Соединение по любому из пп. 25-28, где n равно 0.

32. Соединение по любому из пп. 25-28, где R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, галоген, нитро или трифторметил.

33. Соединение по любому из пп. 25-28, где b равно 1; n равно 0; R¹ представляет собой метил; и R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, галоген, нитро или трифторметил.

34. Соединение формулы V:

V

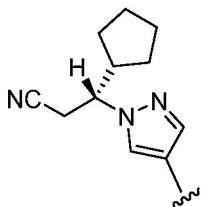


где

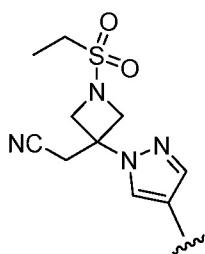
d равно 2 или 3;

p равно 0, 1 или 2;

X представляет собой С или N;

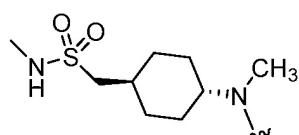
R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;R⁴ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;R¹⁰ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алcoxси, амино, циано, галоген, гидрокси, нитро или трифторметил;каждый R¹¹, когда присутствует, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алcoxси, амино, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила; иW¹ выбран из:

(1)



(2)

и



(3)

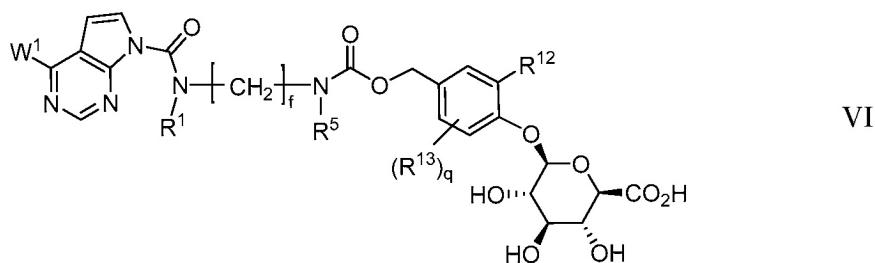
;

или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (1).36. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (2).37. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (3).38. Соединение по любому из пп. 34-37, где R¹ представляет собой метил.

39. Соединение по любому из пп. 34-37, где d равно 2.
40. Соединение по любому из пп. 34-37, где R^4 представляет собой метил.
41. Соединение по любому из пп. 34-37, где p равно 0.
42. Соединение по любому из пп. 34-37, где R^{10} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.
43. Соединение по любому из пп. 34-37, где X представляет собой C.
44. Соединение по любому из пп. 34-37, где d равно 2; p равно 0; X представляет собой C; R^1 представляет собой метил; R^4 представляет собой метил; и R^{10} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.

45. Соединение формулы VI:



где

f равно 2 или 3;

q равно 0, 1 или 2;

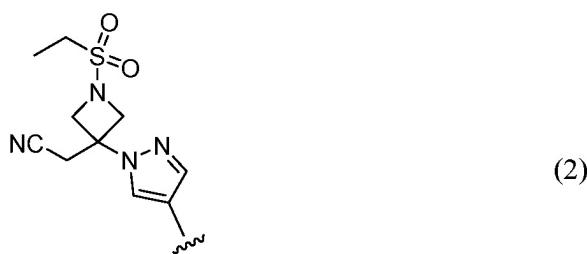
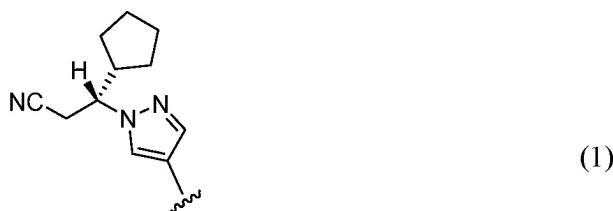
R^1 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

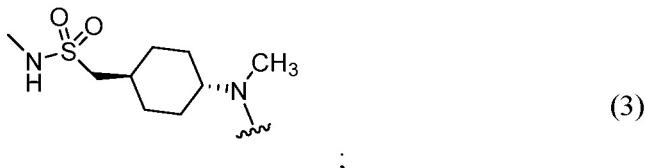
R^{12} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-3} аллокси, амино, циано, галоген, гидрокси, нитро или трифторметил;

каждый R^{13} , когда присутствует, независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-3} аллокси, амино, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила; и

W^1 выбран из:

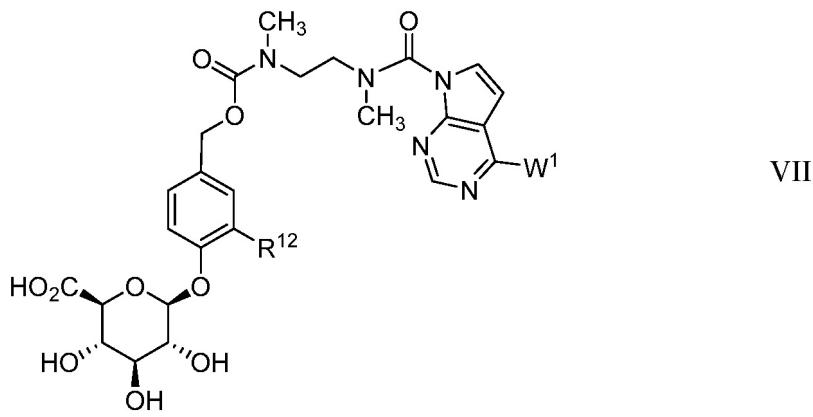


и



или его фармацевтически приемлемая соль.

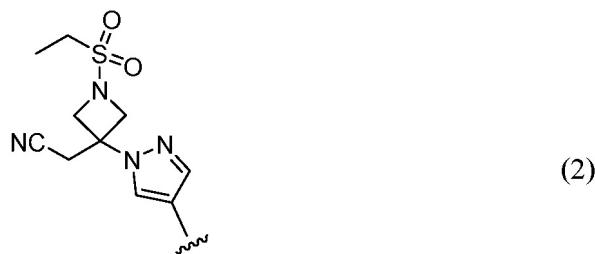
46. Соединение по п. 45, где W^1 имеет формулу (1).
 47. Соединение по п. 45, где W^1 имеет формулу (2).
 48. Соединение по п. 45, где W^1 имеет формулу (3).
 49. Соединение по любому из пп. 45-48, где R^1 представляет собой метил.
 50. Соединение по любому из пп. 45-48, где f равно 2.
 51. Соединение по любому из пп. 45-48, где R^5 представляет собой метил.
 52. Соединение по любому из пп. 45-48, где q равно 0.
 53. Соединение по любому из пп. 45-48, где R^{12} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.
 54. Соединение по любому из пп. 45-48, где f равно 2; q равно 0; R^1 представляет собой метил; R^5 представляет собой метил; и R^{12} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, нитро или трифторметил.
55. Соединение формулы VII:



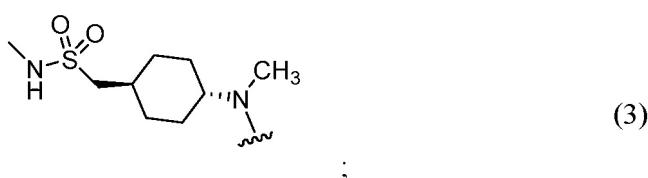
где

R^{12} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алcoxи, амино, циано, галоген, гидрокси, нитро или трифторметил; и

W^1 выбран из:



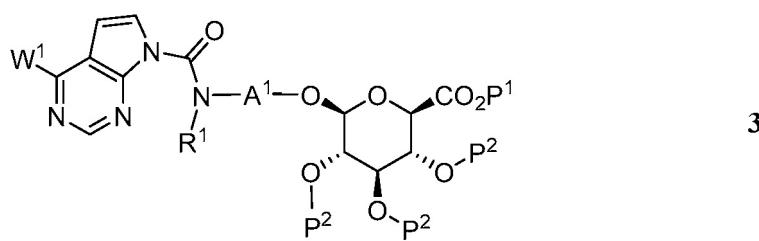
и



или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение по п. 55, где W^1 имеет формулу (1).
57. Соединение по п. 55, где W^1 имеет формулу (2).
58. Соединение по п. 55, где W^1 имеет формулу (3).
59. Соединение по любому из пп. 55-58, где R^{12} представляет собой водород.
60. Соединение по любому из пп. 55-58, где R^{12} представляет собой нитро.
61. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-60.
62. Способ лечения воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-60.
63. Способ по п.62, где воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта представляет собой язвенный колит.
64. Способ по п.62, где воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта представляет собой болезнь Крона.
65. Способ по п.62, где воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта представляет собой колит, связанный с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек.
66. Соединение по любому из пп.1-60 для применения в лекарственной терапии.
67. Соединение по любому из пп.1-60 для применения при лечении воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта.
68. Применение соединения по любому из пп.1-60 в изготовлении лекарственного средства.
69. Применение соединения по любому из пп.1-60 в изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта.
70. Способ получения соединения по п.1, включающий удаление защиты у соединения

формулы 3:



где

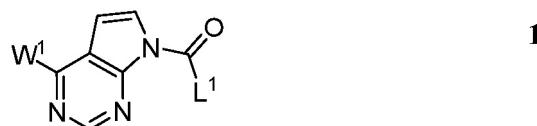
R^1 , W^1 и A^1 определены в п. 1;

P^1 представляет собой карбокси-защитную группу; и
каждая P^2 независимо представляет собой гидроксил-защитную группу;
или его соли;

для получения соединения по п. 1.

71. Способ получения соединения по п.1, включающий:

(а) контактирование соединения формулы 1:

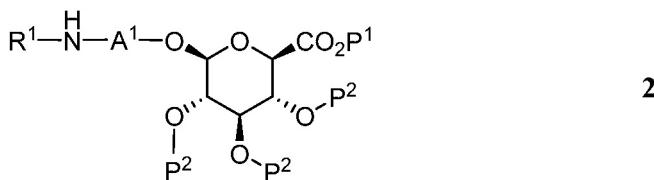


где

W^1 определен в п.1;

L^1 представляет собой ацильную уходящую группу;
или его соли;

с соединением формулы 2:

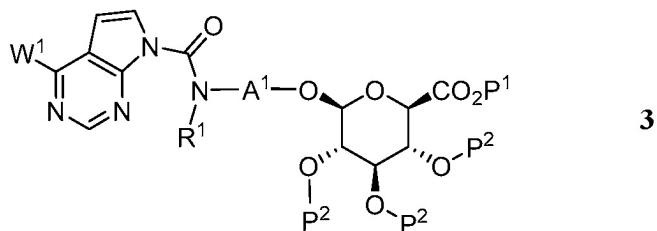


где

R^1 и A^1 определены в п.1;

P^1 представляет собой карбокси-защитную группу; и
каждая P^2 независимо представляет собой гидроксил-защитную группу;
или его солью;

с получением соединения формулы 3:

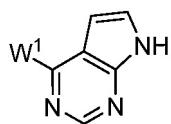


или его соли; и

(b) снятие защиты у соединения формулы 3 или его соли, с получением соединения по п.1.

72. Способ получения соединения по п.1, включающий:

(а) контактирование соединения формулы 4:

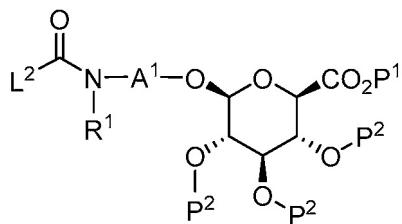


4

где W^1 определен в п. 1;

или его соли;

с соединением формулы 5:



5

где

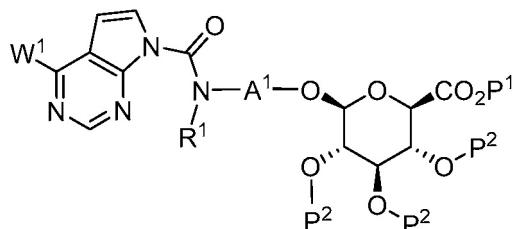
R^1 и A^1 определены в п. 1;

L^2 представляет собой ацильную уходящую группу;

P^1 представляет собой карбокси-защитную группу; и

каждая P^2 независимо представляет собой гидроксил-защитную группу;
или его солью;

с получением соединения формулы 3:



3

или его соли; и

(b) снятие защиты у соединения формулы 3 или его соли, с получением соединения по п.1.