

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):

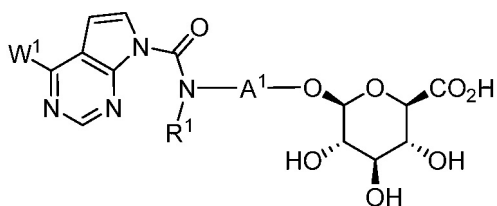
ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи, ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

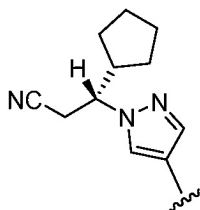
ЛОНГ, Дэниэл Д. (US),
УИЛТОН, Донна А.А. (US),
ЛУ, Менди (US),
ХАДСОН, Райан (US),
БРЭССИЛ, Патрик Дж. (US)(54) **ГЛЮКУРОНИДНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

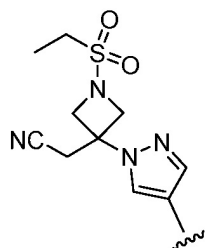
1. Соединение формулы I:



I

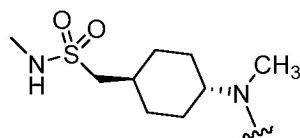
где R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;W¹ выбран из:

(1)



(2)

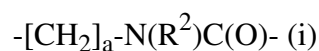
и



(3)

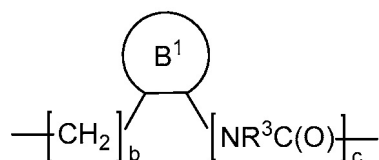
и A^1 выбран из:

(a) группы, имеющей формулу (i):



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

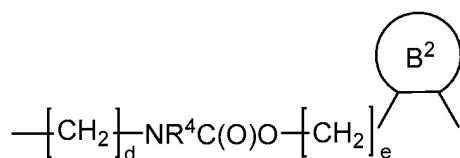
(b) группы, имеющей формулу (ii):



(ii)

где b равно 0 или 1; c равно 0 или 1; R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и B^1 выбран из C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и C_{2-9} 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, amino, циано, галогена, гидроксид, 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, гидроксид и трифторметила;

(c) группы, имеющей формулу (iii):

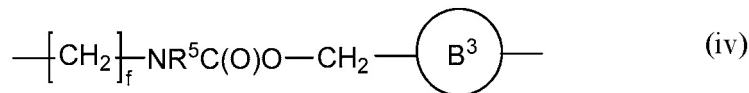


(iii)

где d равно 2 или 3; e равно 0 или 1; R^4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; и B^2 выбран из C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, C_{3-10} циклоалкила и C_{2-9} 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, amino, циано, галогена, гидроксид, 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, гидроксид и трифторметила; и

(d) группы, имеющей формулу (iv)



где f равно 2 или 3; R⁵ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил; и B³ выбран из C₆₋₁₀ арила и C₁₋₉ 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 C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси, amino, циано, галогена, гидроксид, нитро и трифторметила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

3. Соединение по п. 1, где W¹ имеет формулу (2).

4. Соединение по п. 1, где W¹ имеет формулу (3).

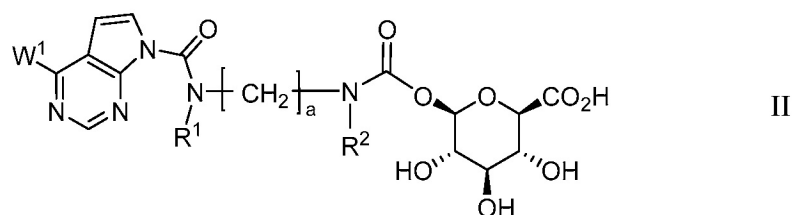
5. Соединение по любому из пп.1-4, где A¹ представляет собой группу, имеющую формулу (i).

6. Соединение по любому из пп.1-4, где A¹ представляет собой группу, имеющую формулу (ii).

7. Соединение по любому из пп.1-4, где A¹ представляет собой группу, имеющую формулу (iii).

8. Соединение по любому из пп.1-4, где A¹ представляет собой группу, имеющую формулу (iv).

9. Соединение формулы II:



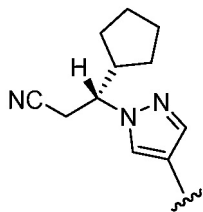
где

a равно 2 или 3;

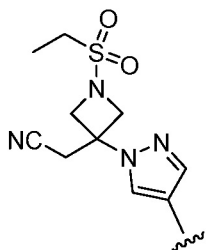
R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой водород или C₁₋₃ алкил; и

W¹ выбран из:

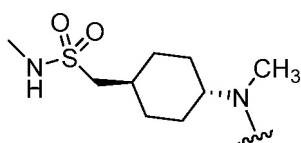


(1)



(2)

и



(3)

или его фармацевтически приемлемая соль.

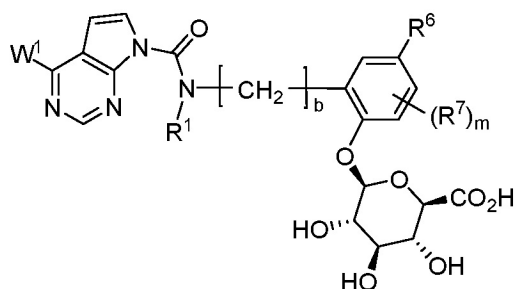
10. Соединение по п. 9, где W^1 имеет формулу (1).

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:



III

где

b равно 0 или 1;

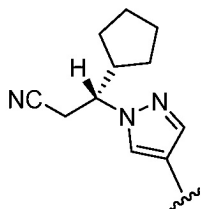
m равно 0, 1 или 2;

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

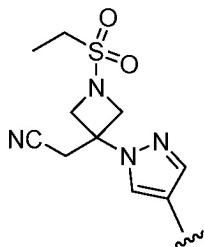
R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси, amino, циано, галоген, гидроксид, нитро или трифторметил;

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

W^1 выбран из:

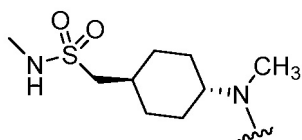


(1)



(2)

и



(3)

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.

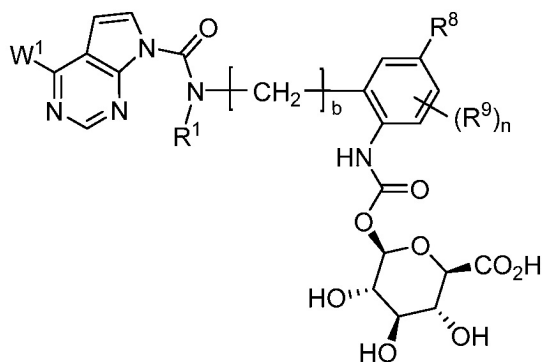
21. Соединение по любому из пп. 14-17, где m равно 0.

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:



IV

где

b равно 0 или 1;

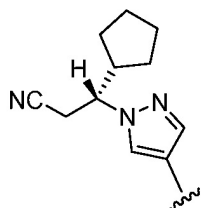
n равно 0, 1 или 2;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;

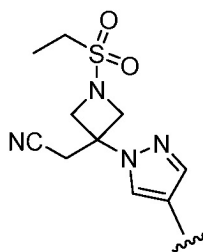
R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алкокси, amino, галоген, циано, гидроксид, нитро или трифторметил;

каждый R⁹, когда присутствует, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси, amino, нитро, галогена, циано, гидроксид и трифторметила; и

W¹ выбран из:

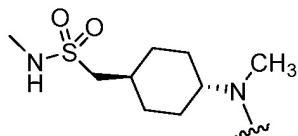


(1)



(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.

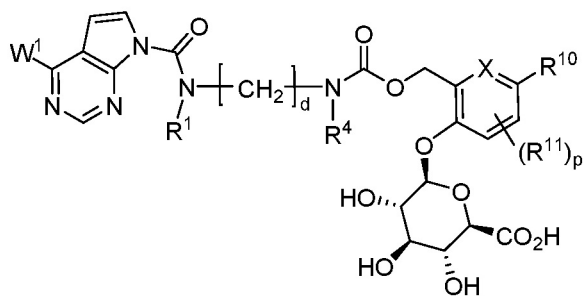
30. Соединение по любому из пп. 25-28, где b равно 1.

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 C или N;

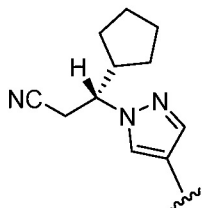
R¹ представляет собой водород или C₁-₃ алкил;

R⁴ представляет собой водород или C₁-₃ алкил;

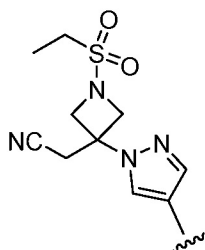
R¹⁰ представляет собой водород, C₁-₄ алкил, C₁-₃ алкокси, amino, циано, галоген, гидроксид, нитро или трифторметил;

каждый R¹¹, когда присутствует, независимо выбран из C₁-₄ алкила, C₁-₃ алкокси, amino, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила; и

W¹ выбран из:

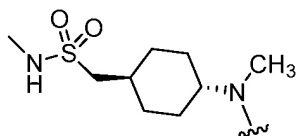


(1)



(2)

и



(3)

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

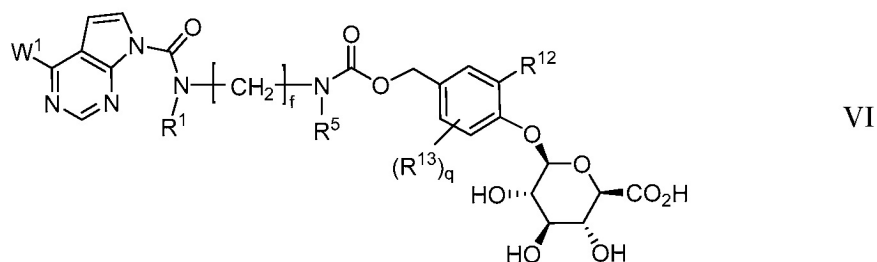
35. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (1).

36. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (2).

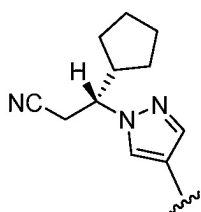
37. Соединение по п. 34, где W¹ имеет формулу (3).

38. Соединение по любому из пп. 34-37, где R¹ представляет собой метил.

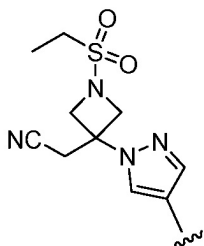
39. Соединение по любому из пп. 34-37, где d равно 2.
40. Соединение по любому из пп. 34-37, где R⁴ представляет собой метил.
41. Соединение по любому из пп. 34-37, где p равно 0.
42. Соединение по любому из пп. 34-37, где R¹⁰ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, галоген, нитро или трифторметил.
43. 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; R¹ представляет собой метил; R⁴ представляет собой метил; и R¹⁰ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, галоген, нитро или трифторметил.
45. Соединение формулы VI:



где
 f равно 2 или 3;
 q равно 0, 1 или 2;
 R¹ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;
 R⁵ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил;
 R¹² представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алкокси, amino, циано, галоген, гидроксид, нитро или трифторметил;
 каждый R¹³, когда присутствует, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси, amino, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила; и
 W¹ выбран из:

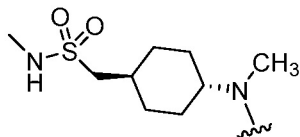


(1)



(2)

и



(3)

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.

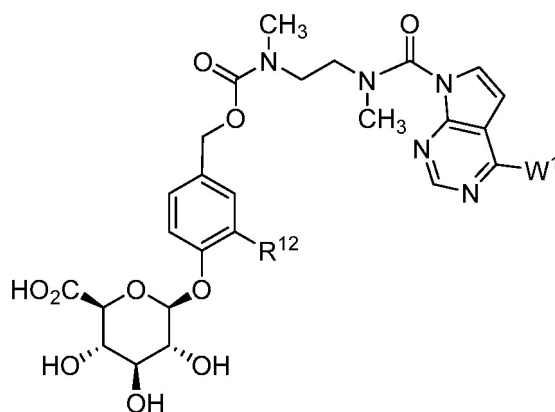
51. Соединение по любому из пп. 45-48, где R^5 представляет собой метил.

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:

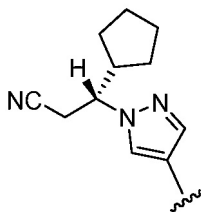


VII

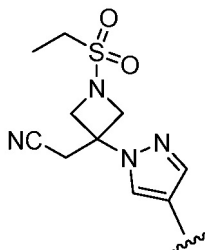
где

R^{12} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси, amino, циано, галоген, гидроксид, нитро или трифторметил; и

W^1 выбран из:

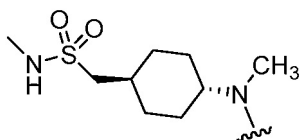


(1)



(2)

и



(3)

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.

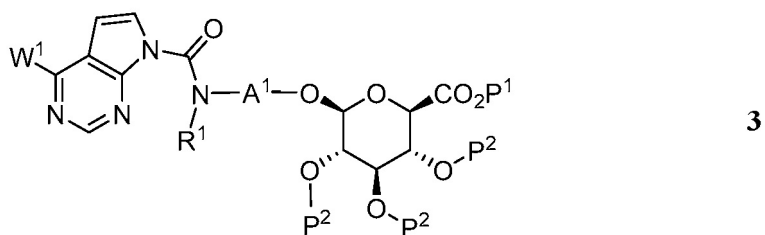
67. Соединение по любому из пп.1-60 для применения при лечении воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта.

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

R¹, W¹ и A¹ определены в п. 1;

P¹ представляет собой карбокси-защитную группу; и

каждая P² 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:

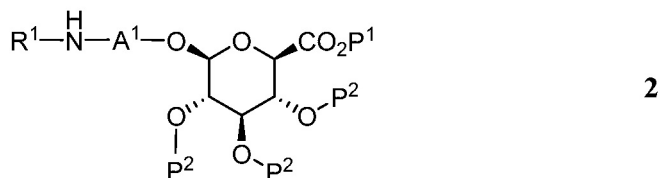


где

W¹ определен в п.1;

L¹ представляет собой ацильную уходящую группу; или его соли;

с соединением формулы 2:



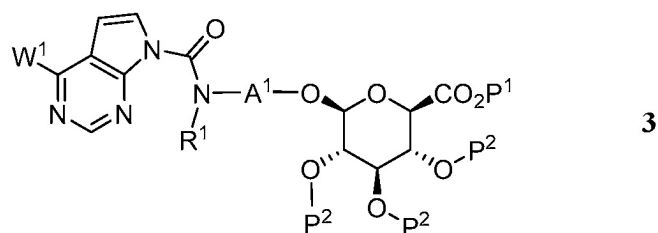
где

R¹ и A¹ определены в п.1;

P¹ представляет собой карбокси-защитную группу; и

каждая P² независимо представляет собой гидроксил-защитную группу; или его соль;

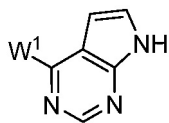
с получением соединения формулы 3:



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:

(a) контактирование соединения формулы 4:

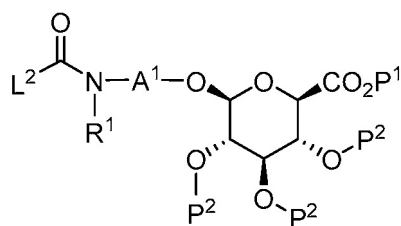


4

где W¹ определен в п. 1;

или его соли;

с соединением формулы 5:



5

где

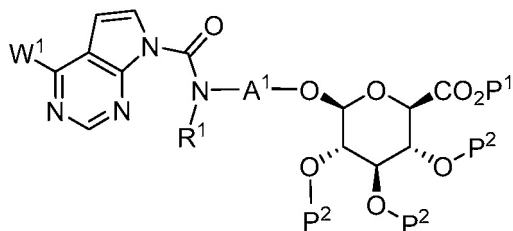
R¹ и A¹ определены в п. 1;

L² представляет собой ацильную уходящую группу;

P¹ представляет собой карбокси-защитную группу; и

каждая P² независимо представляет собой гидроксил-защитную группу;
или его соль;

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.