



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008117151/04, 28.09.2006

(30) Конвенционный приоритет:
30.09.2005 US 60/722,561

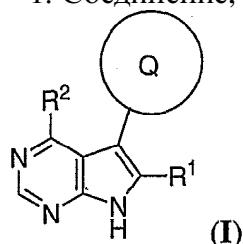
(43) Дата публикации заявки: 10.11.2009 Бюл. № 31

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 30.04.2008(86) Заявка РСТ:
US 2006/037593 (28.09.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/041130 (12.04.2007)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу(71) Заявитель(и):
ВЕРТЕКС ФАРМАСЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)(72) Автор(ы):
САЛИТУРО Франческо (US),
ФАРМЕР Люк (US),
ВАН Тяньшэн (US),
ВАН Цзянь (US),
БЕТИЛ Рэнди (US),
ВАННАМЭЙКЕР Мэрион (US),
МАРТИНЕС-БОТЕЛЛА Габриэль (US),
ДАФФИ Джон (US),
АРОНОВ Александр (US),
ЛАУФФЕР Дэвид (US),
ПИРС Альберт (US)

(54) ДЕАЗАПУРИНЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль

где R¹ представляет собой -(C₁₋₂ алифатическая группа)_p-R⁴, где R¹ необязательно замещен 1-3 заместителями J;R² представляет собой -(C₁₋₂ алифатическая группа)_d-R⁵, где R² необязательно замещен 1-3 заместителями J;R⁴ представляет собой H, галоген, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C₁₋₃ алифатическую группу, циклопропил, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₃ или OH;R⁵ представляет собой H, галоген, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C₁₋₃ алифатическую группу, циклопропил, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₃ или OH;

RU 2008 117 151 A

J представляет собой галоген, OCH_3 , OH , NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN или незамещенную C_{1-2} алифатическую группу, или две J группы, вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $\text{C}=\text{O}$;

р и d каждый представляет собой, независимо, 0 или 1;

Q представляет собой 5-8-членное ароматическое моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбираемых из азота, кислорода или серы, или 8-12-членное ароматическое бициклическое кольцо, имеющее 0-6 гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода или серы; где Q необязательно замещен 1-10 заместителями J^Q ;

J^Q представляет собой галоген, OCF_3 , $-(\text{V}_m)\text{-R}'$, $-(\text{V}_m)\text{-CN}$, $-(\text{V}_m)\text{-NO}_2$ или $-(\text{V}_m)(\text{C}_{1-4}$ галогеналифатическая группа), или две J^Q группы, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо с 0-3 гетероатомами, выбираемыми из O, N или S, где упомянутое кольцо необязательно замещено 0-4 заместителями J^U ;

V представляет собой C_{1-10} алифатическую группу, где до трех метиленовых фрагментов замещены G^V , где G^V выбирают из $-\text{NH-}$, $-\text{NR-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{C(O)C(O)-}$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)NH-}$, $-\text{C(O)NR-}$, $-\text{C(=N-CN)}$, $-\text{NHC(O)-}$, $-\text{NRC(O)-}$, $-\text{NHC(O)O-}$, $-\text{NRC(O)O-}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH-}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR-}$, $-\text{NHS(O)}_2-$, $-\text{NRS(O)}_2-$, $-\text{NHC(O)NH-}$, $-\text{NRC(O)NH-}$, $-\text{NHC(O)NR-}$, $-\text{NRC(O)NR}$, $-\text{OC(O)NH-}$, $-\text{OC(O)NR-}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NH-}$, $-\text{NRS(O)}_2\text{NH-}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NR-}$, $-\text{NRS(O)}_2\text{NR-}$, $-\text{S(O)-}$ или $-\text{S(O)}_2-$; и где V необязательно замещен 1-6 заместителями J^V ;

R' представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбираемую из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R' группы, или R' группа и R группа, при том же заместителе или других заместителях, вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклик; где каждая необязательно замещенная R' группа независимо и необязательно замещена 1-6 заместителями J^R ;

R представляет собой необязательно замещенную группу, выбираемую из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R группы, при том же заместителе или других заместителях, вместе с атомом(атомами), с которыми каждая R группа связана, образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклик; где каждая R группа независимо и необязательно замещена 1-4 заместителями J^X ;

каждый J^V , J^U , J^X и J^R независимо выбирают из галогена, L , $-(\text{L}_n)\text{-R}'$, $-(\text{L}_n)\text{-N(R)}_2$, $-(\text{L}_n)\text{-SR}'$, $-(\text{L}_n)\text{-OR}'$, $-(\text{L}_n)(\text{C}_{3-10}$ циклоалифатическая группа), $-(\text{L}_n)(\text{C}_{6-10}$ арил), $-(\text{L}_n)(5-10$ -членный гетероарил), $-(\text{L}_n)(5-10$ -членный гетероциклик), оксо, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(\text{L}_n)\text{-NO}_2$, $-(\text{L}_n)\text{-CN}$, $-(\text{L}_n)\text{-OH}$, $-(\text{L}_n)\text{-CF}_3$, $-\text{C(O)OR}'$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)H}$, $-\text{OC(O)R}'$ или $-\text{NC(O)R}'$; или любые две J^V , J^U , J^X или J^R группы, при том же заместителе или других заместителях, вместе с атомом(атомами), с которым каждая J^V , J^U , J^X и J^R группа связана, образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо;

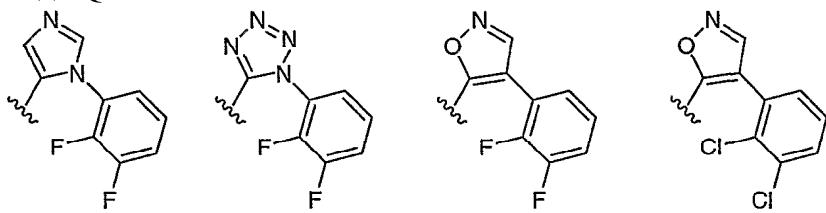
R' представляет собой H или C_{1-6} алифатическую группу; или две R' группы, или R' группа и R группа, вместе с атомом, к которому они присоединены, необязательно

образуют 3-6-членную циклоалифатическую группу или гетероциклическую группу, где указанные алифатическая группа, циклоалифатическая группа или гетероциклическая группа необязательно замещены R*, -OR*, -SR*, -NO₂, -CF₃, -CN, -C(O)OR*, -C(O)R*, OC(O)R* или NHC(O)R*, где R* представляет собой H или незамещенную C₁₋₆ алифатическую группу;

L представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, где до трех метиленовых фрагментов замещены -NH-, -NR⁶-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR⁶-, -C(=N-CN), -NHC(O)-, -NR⁶C(O)-, -NHC(O)O-, -NR⁶C(O)O-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NR⁶-, -NHS(O)₂-, -NR⁶S(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR⁶C(O)NH-, -NHC(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)NR⁶, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁶-, -NHS(O)₂NH-, -NR⁶S(O)₂NH-, -NHS(O)₂NR⁶-, -NR⁶S(O)₂NR⁶-, -S(O)- или -S(O)₂-; R⁶ выбирают из C₁₋₆ алифатической группы, C₃₋₁₀ циклоалифатической группы, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R⁶ группы, при том же заместителе или разных заместителях, вместе с атомом(атомами), с которым(которыми) каждая R⁶ группа связана, образуют 3-8-членный гетероциклик;

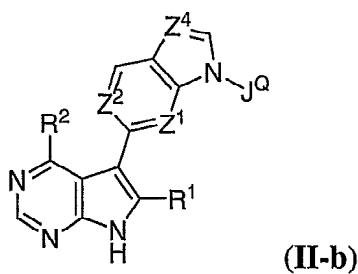
каждый из m и n независимо равен 0 или 1;

при условии, что когда R² представляет собой Cl, NH₂ или NCH₃, тогда Q не является необязательно замещенным фенилом; и когда R¹ и R² представляют собой H, тогда Q не является



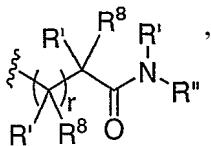
2. Соединение по п.1, в котором Q представляет собой 5-10-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1-5 группами J^Q.

3. Соединение по п.2, имеющее формулу:



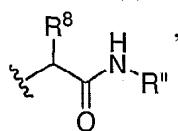
где каждый из Z¹, Z² и Z⁴ представляет собой, независимо, CH или N, где, по меньшей мере, один из Z¹ или Z² представляет собой N.

4. Соединение по п.3, в котором J^Q представляет собой



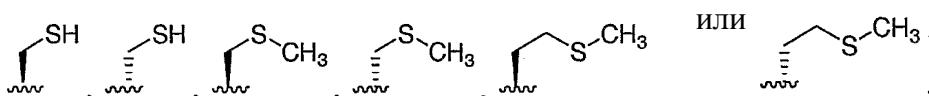
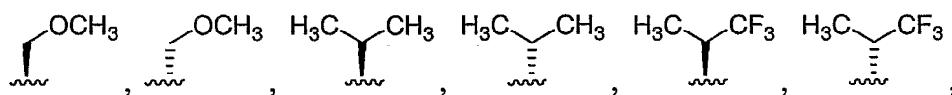
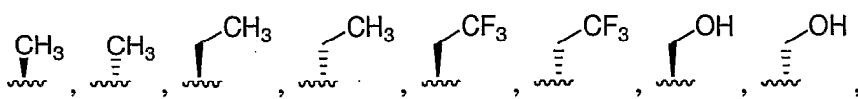
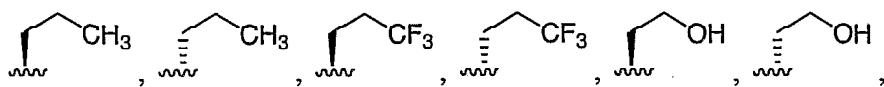
где каждый R⁸ представляет собой, независимо, необязательно замещенный не более чем двумя заместителями J^V; и г равен 0 или 1.

5. Соединение по п.4, в котором J^Q представляет собой

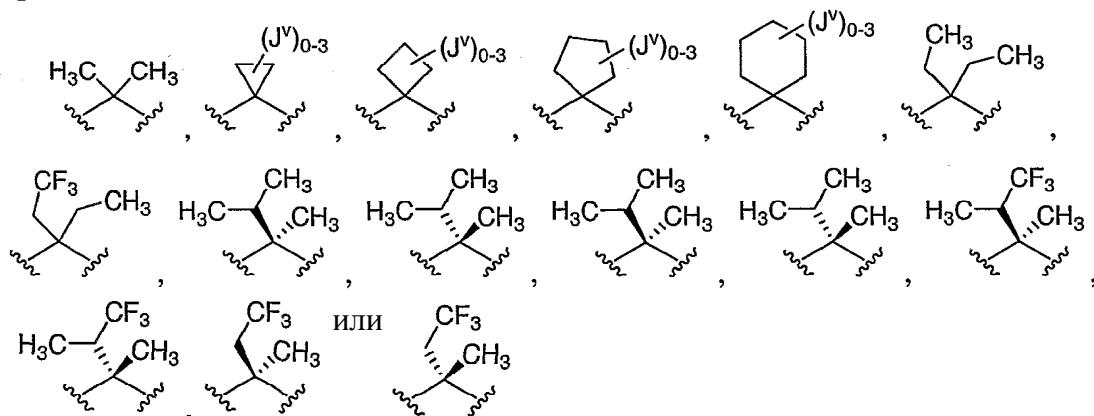


где R^8 представляет собой необязательно замещенный не более чем двумя заместителями J^V .

6. Соединение по п.5, в котором R^8 выбирают из



7. Соединение по п.3, в котором r равен 0, и R' , R^8 и промежуточный углерод вместе представляют собой



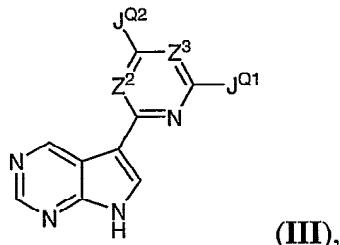
8. Соединение по п.4, в котором каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой N.

9. Соединение по п.4, в котором R" представляет собой CF₃, CH₂CF₃ или CH₂CH₂CF₃.

10. Соединение по п. 2, в котором Q представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 группами J^Q .

11. Соединение по п.10, в котором Q представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиридила, пиrimидила, пиразинила, триазинила или пиридазинила, необязательно замещенное 1-3 группами J^Q.

12. Соединение по п.11, имеющее формулу:



где

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой C-J Q3 или N;

J Q1 представляет собой -N(R')R", -CH₂N(R')R", -NR'C(O)R",

-NR'C(O)R⁹R", -NR'C(O)OR", -NR'C(O)OR⁹R", -NR'C(R')(R⁸)R",

-NR'C(R')(R⁸)C(O)OR", -N(R')R⁹R", -N(R')R⁹N(R')R", -N(R')R⁹OR",

-NR'C(R')(R⁸)R", -NR'CH₂C(O)N(R')R" или -NR'CR'(R⁸)C(O)N(R')R";

J Q2 представляет собой водород, -C(O)OH, -C(O)OR", -C(O)OR⁹R", -C(O)R",

-C(O)R⁹R", -C(O)NHR", -C(O)N(R)R", -C(O)NHR⁹OR", -C(O)NHR⁹R", -C(O)N(R)R⁹R", -OH,

-OR", -CN или -R";

где

a) R⁸ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CN или CH₂OR'; или R⁸

и R', взятые вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранные из O, N или S, где R или указанное кольцо необязательно замещены 0-4 заместителями J V ; и

b) R⁹ представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу; или R⁹ и R или R', взятые вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранные из O, N или S, где R⁹ или указанное кольцо необязательно замещены 0-4 заместителями J V ; и

J Q3 представляет собой водород, галоген или NO₂.

13. Соединение по п.12, в котором Z 2 представляет собой CH.

14. Соединение по п.12, в котором Z 2 представляет собой N.

15. Соединение по п.12, в котором Z 3 представляет собой C-J Q3 .

16. Соединение по п.15, в котором J Q3 представляет собой F.

17. Соединение по п.15, в котором J Q3 представляет собой H.

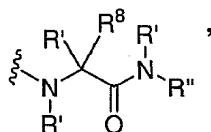
18. Соединение по п.12, в котором Z 3 представляет собой N.

19. Соединение по п.18, в котором Z 2 представляет собой N.

20. Соединение по п.12, в котором J Q2 представляет собой водород.

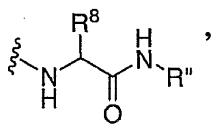
21. Соединение по п.12, в котором J Q2 представляет собой
себой -C(O)OH, -C(O)OR", -C(O)R", -C(O)NHR", -C(O)N(R)R", -C(O)N(R)R⁹R", -CN
или -R", где J Q2 необязательно замещен не более чем двумя заместителями J V .

22. Соединение по п.12, в котором J Q1 представляет собой



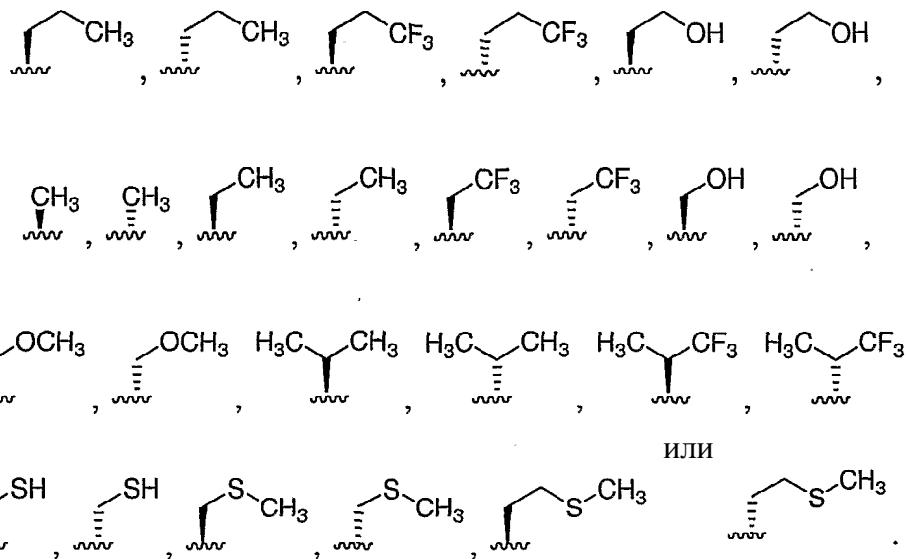
где R необязательно замещен не более чем двумя заместителями J V .

23. Соединение по п.22, в котором J Q1 представляет собой

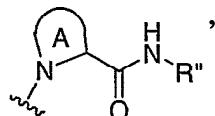


где R необязательно замещен не более чем двумя заместителями J V .

24. Соединение по п.23, в котором R⁸ выбирают из

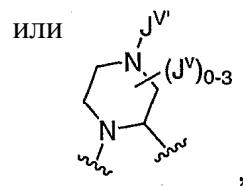
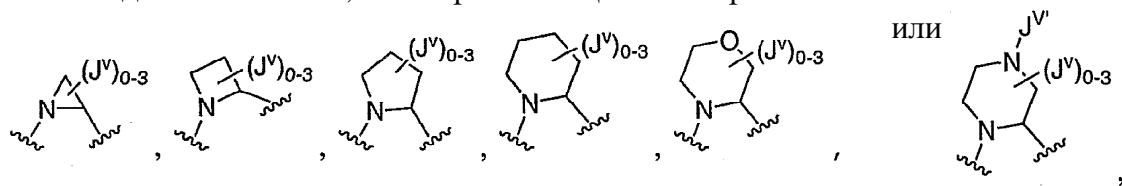


25. Соединение по п.22, в котором J^{Q1} представляет собой



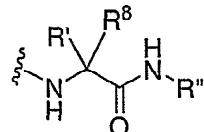
где кольцо А необязательно замещено не более чем четырьмя заместителями J^V .

26. Соединение по п.25, в котором кольцо А выбирают из

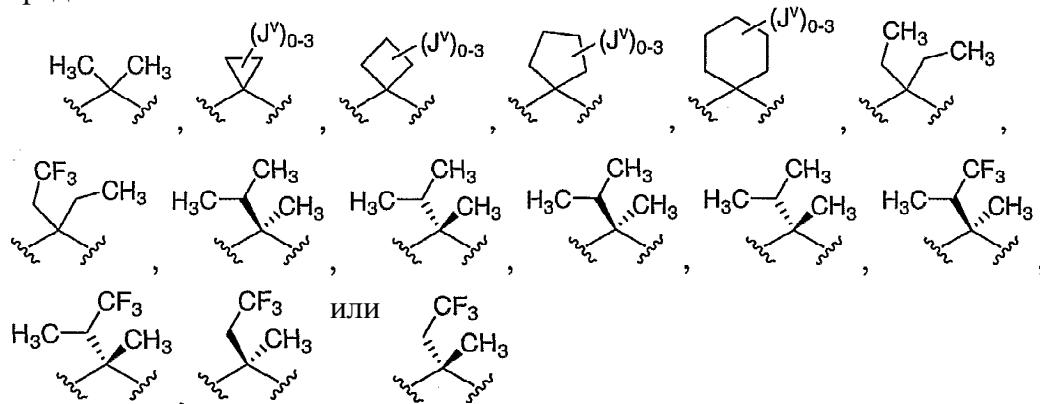


где J^V представляет собой Н или J^V .

27. Соединение по п.22, в котором J^{Q1} представляет собой



28. Соединение по п.27, в котором R' , R^8 и промежуточный углерод вместе представляют собой

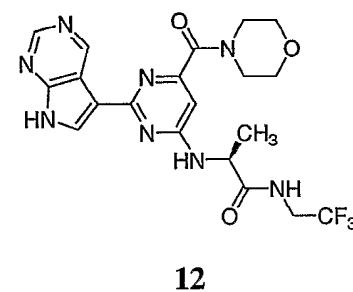
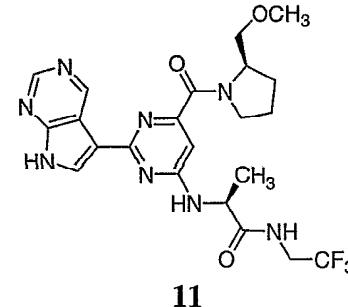
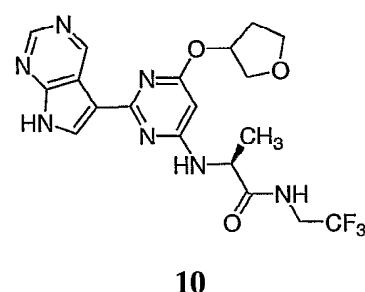
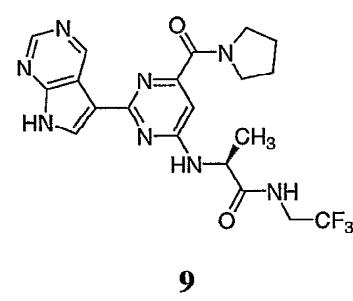
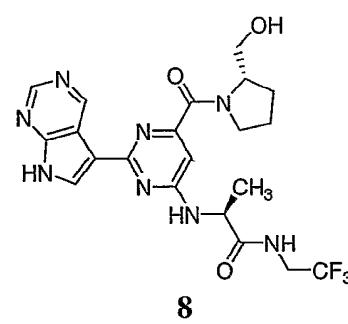
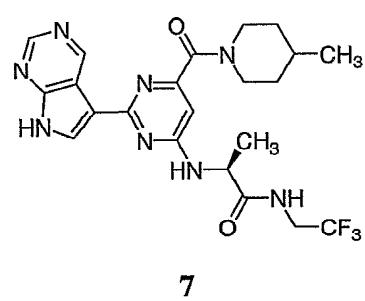
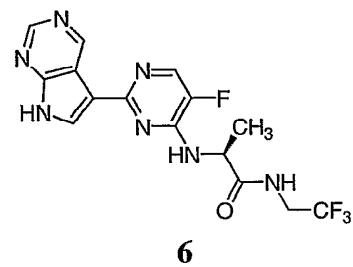
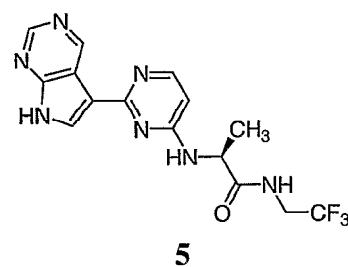
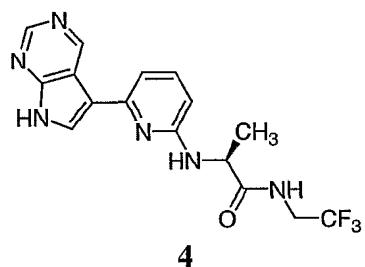
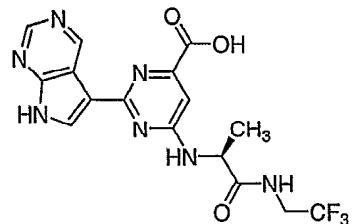
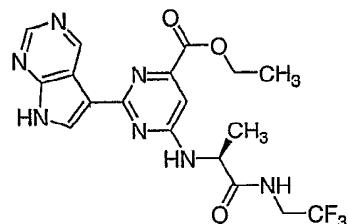
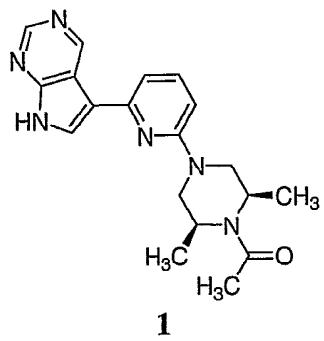


29. Соединение по п.22, в котором R'' представляет собой CF_3 , CH_2CF_3 или $CH_2CH_2CF_3$.

30. Соединение по п.1, в котором указанное соединение выбирают из:

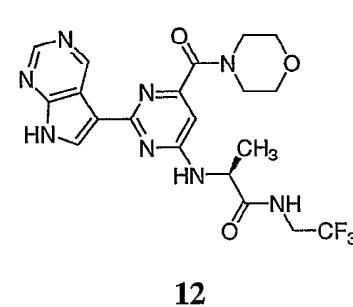
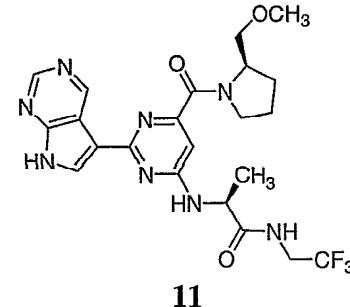
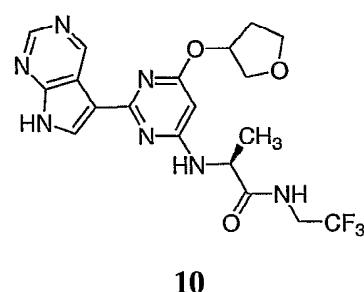
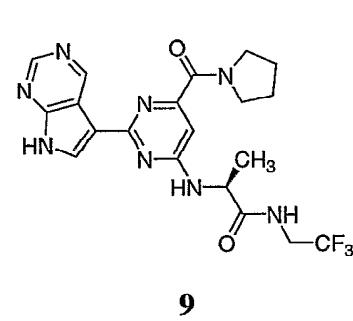
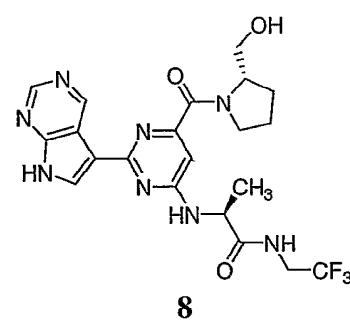
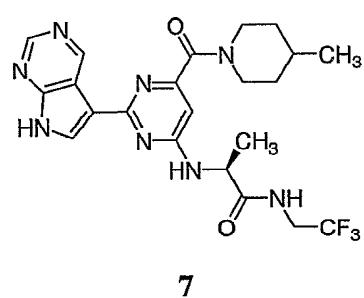
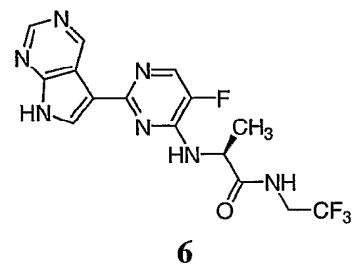
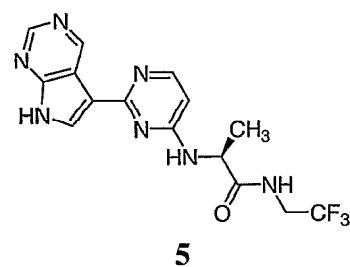
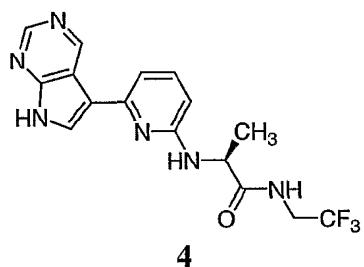
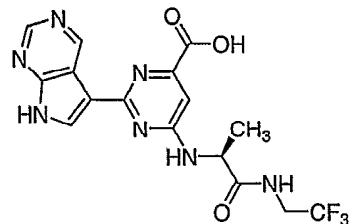
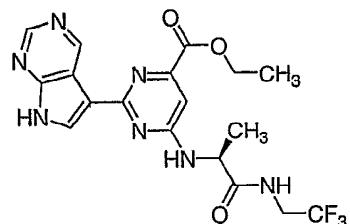
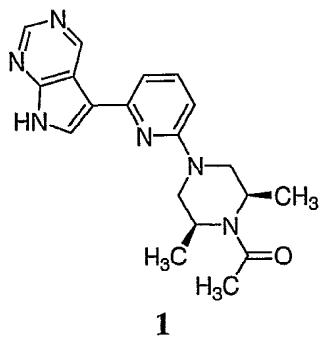
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



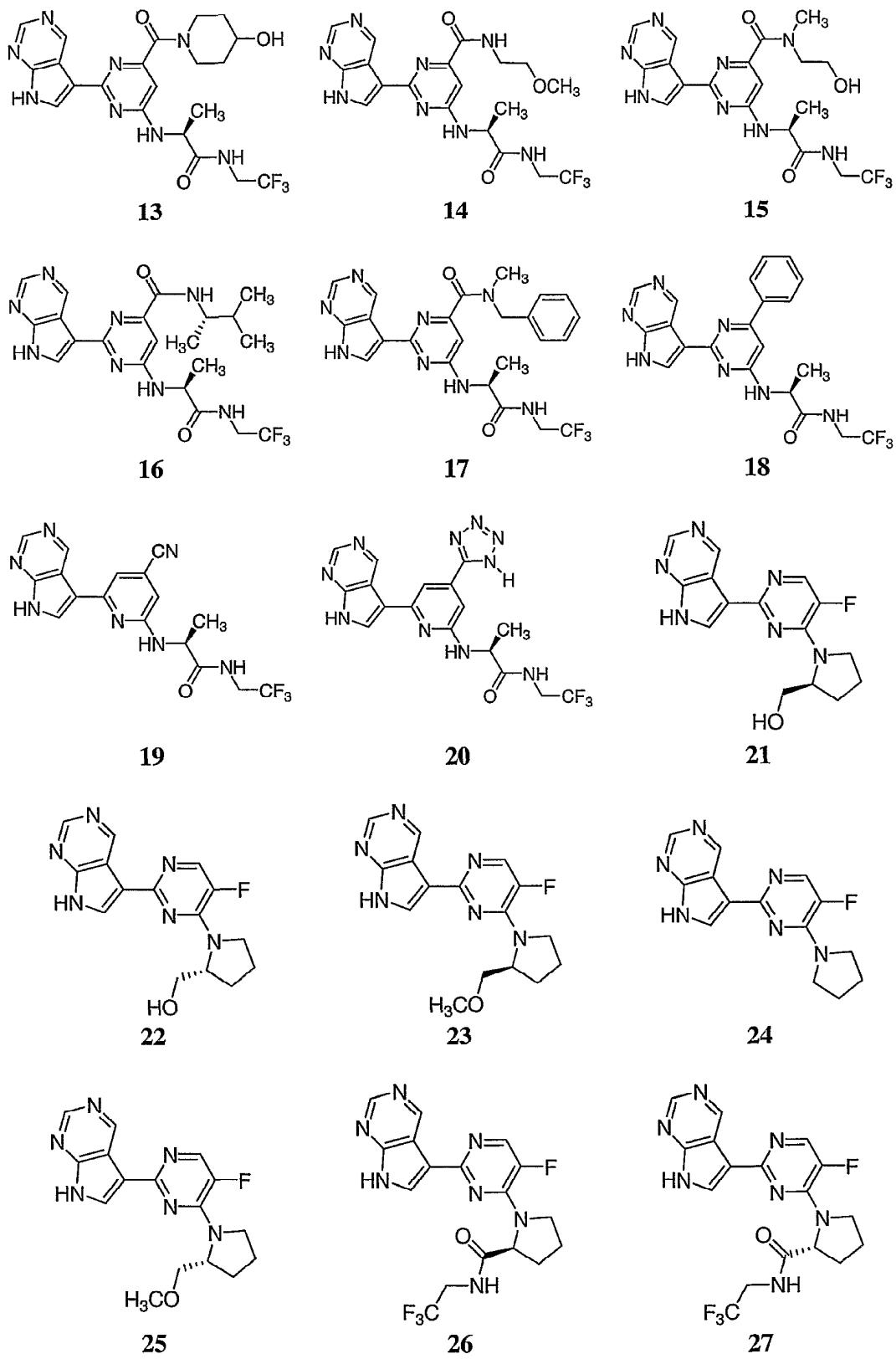
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



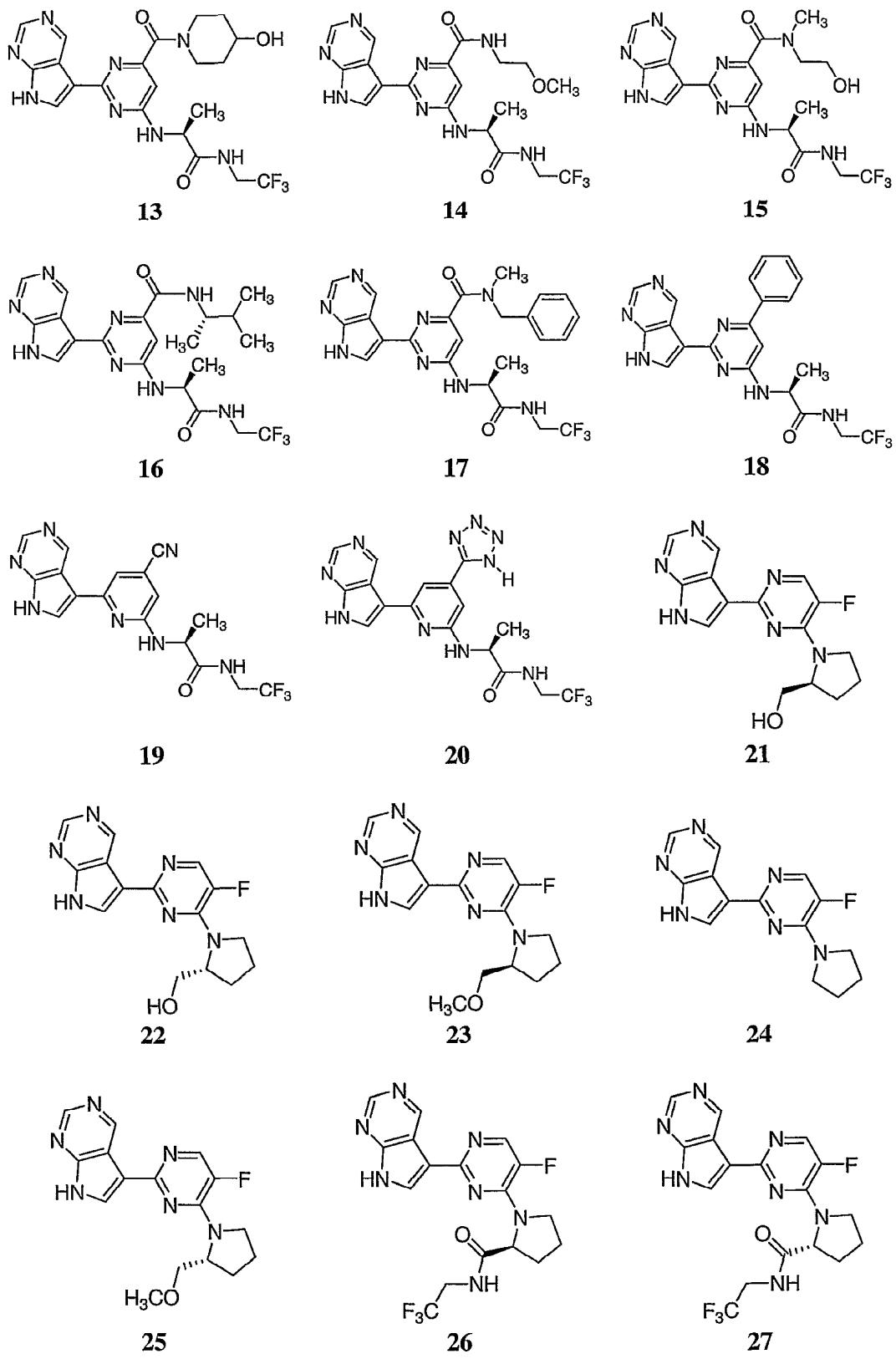
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



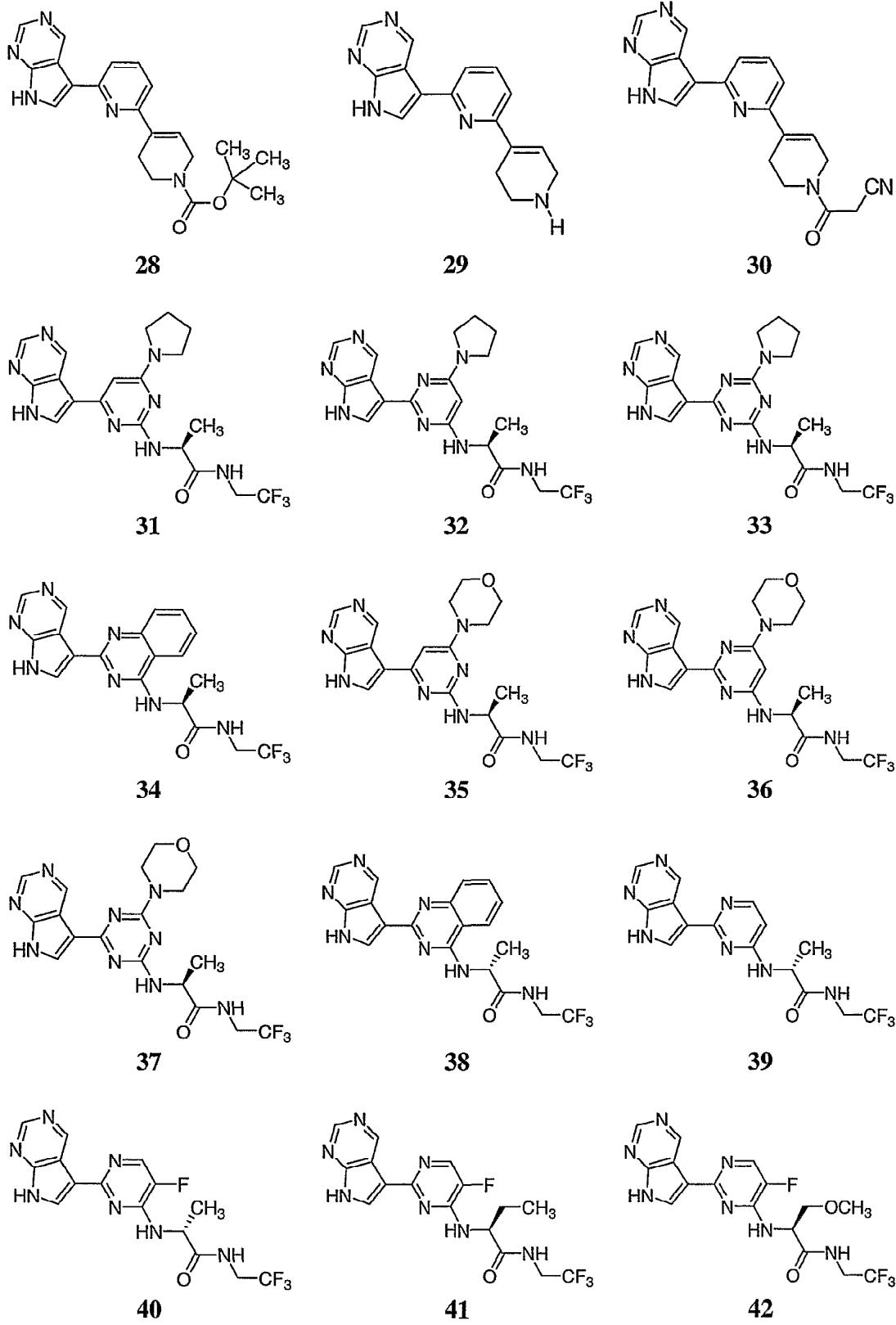
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



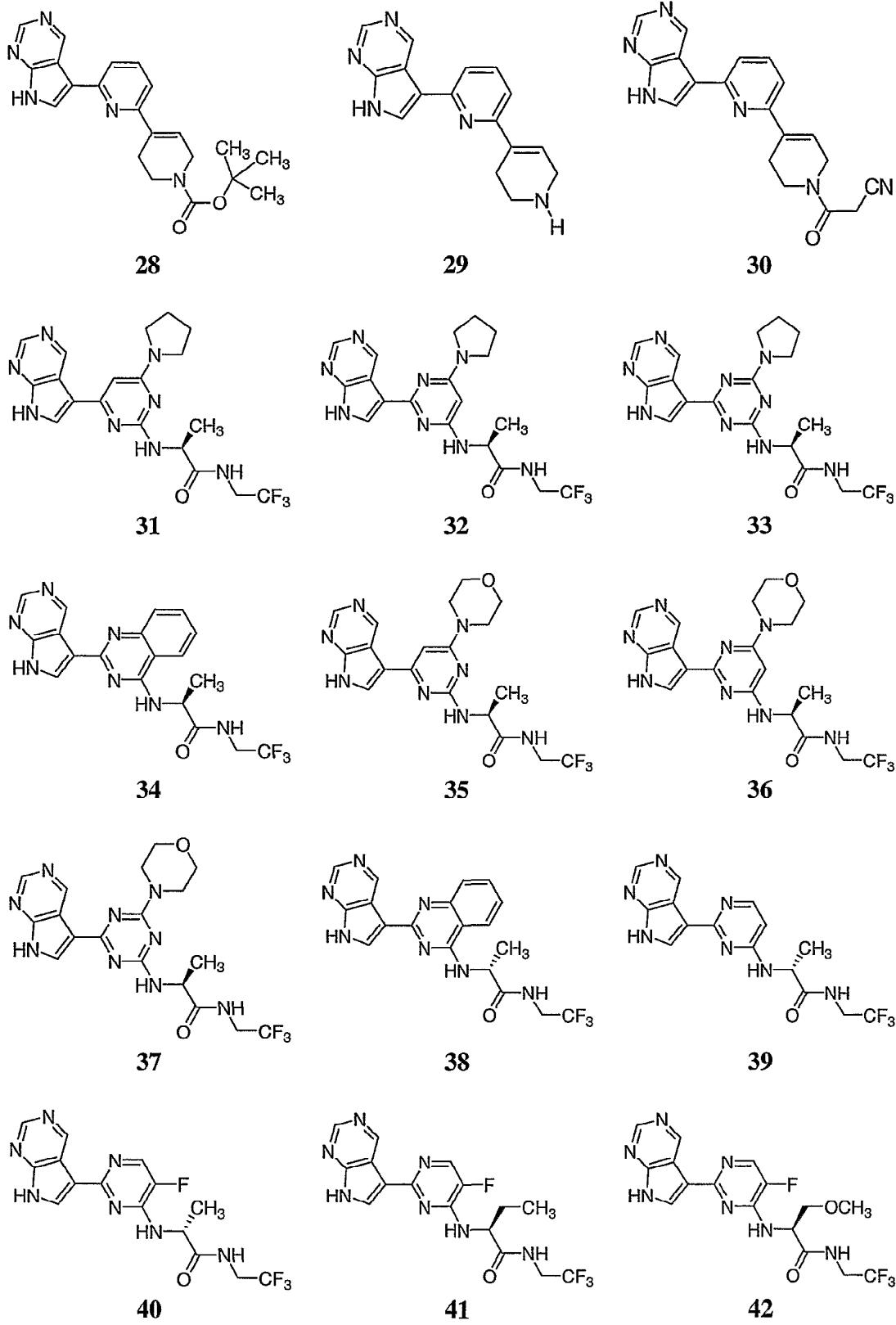
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

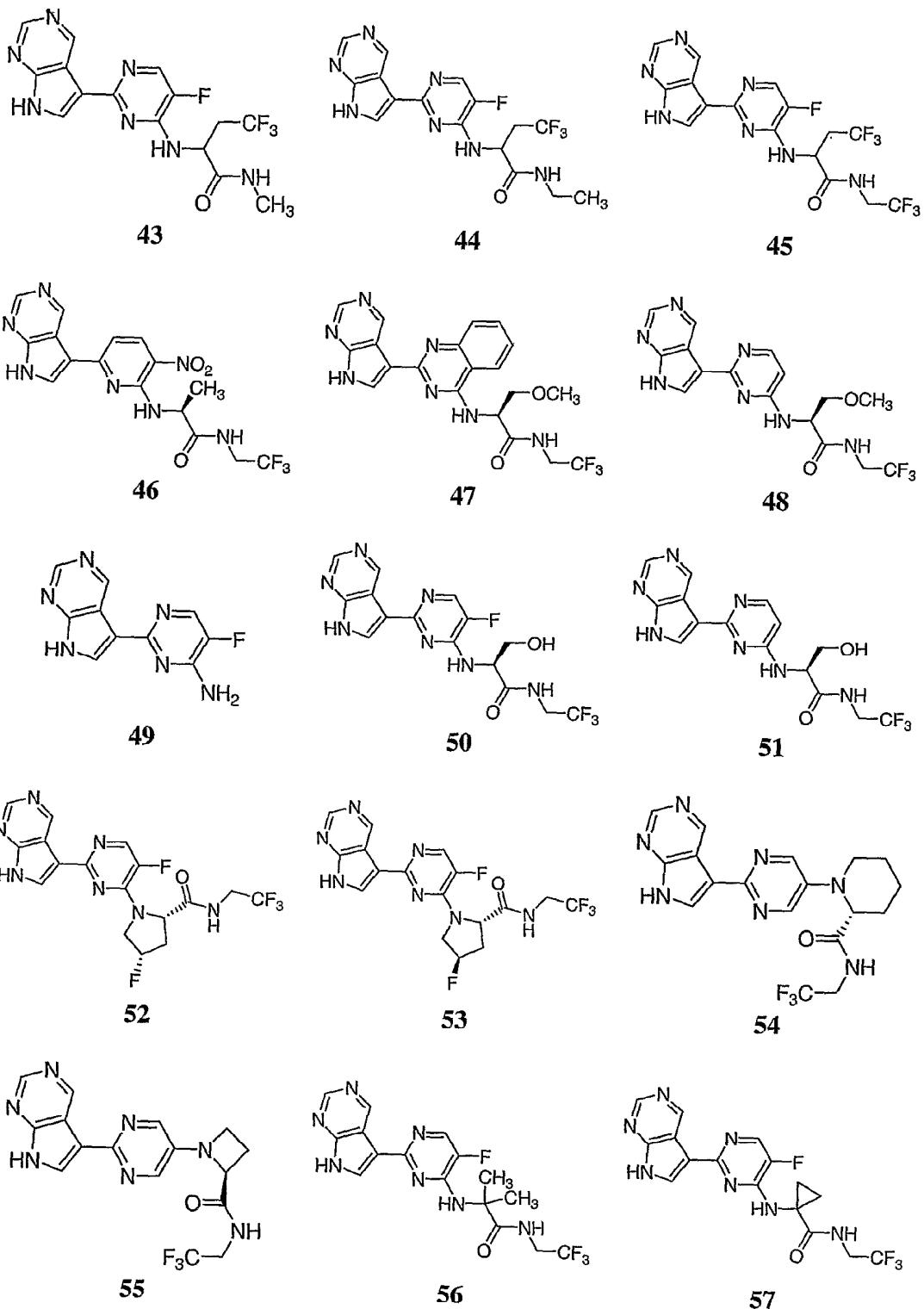
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

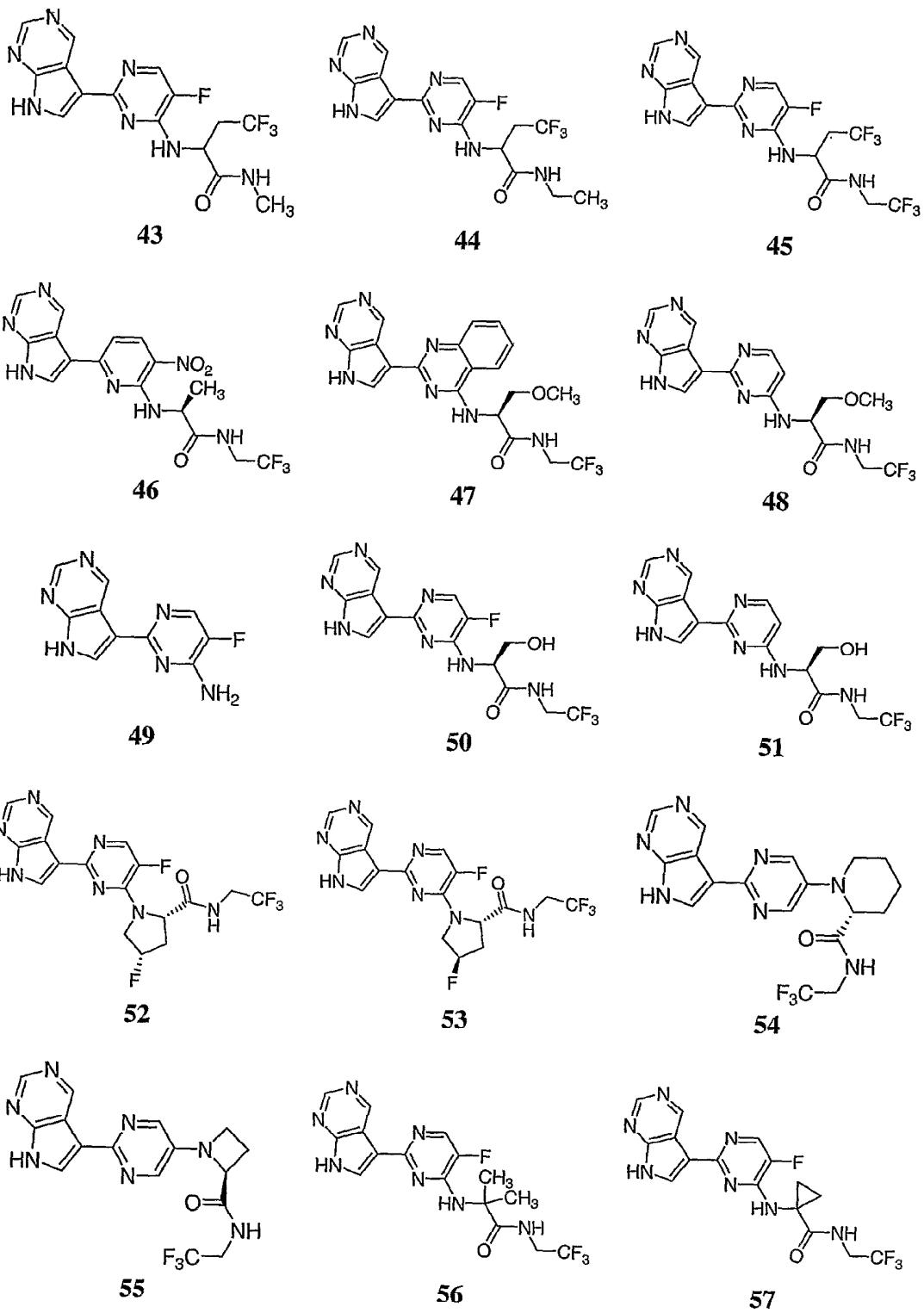
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A





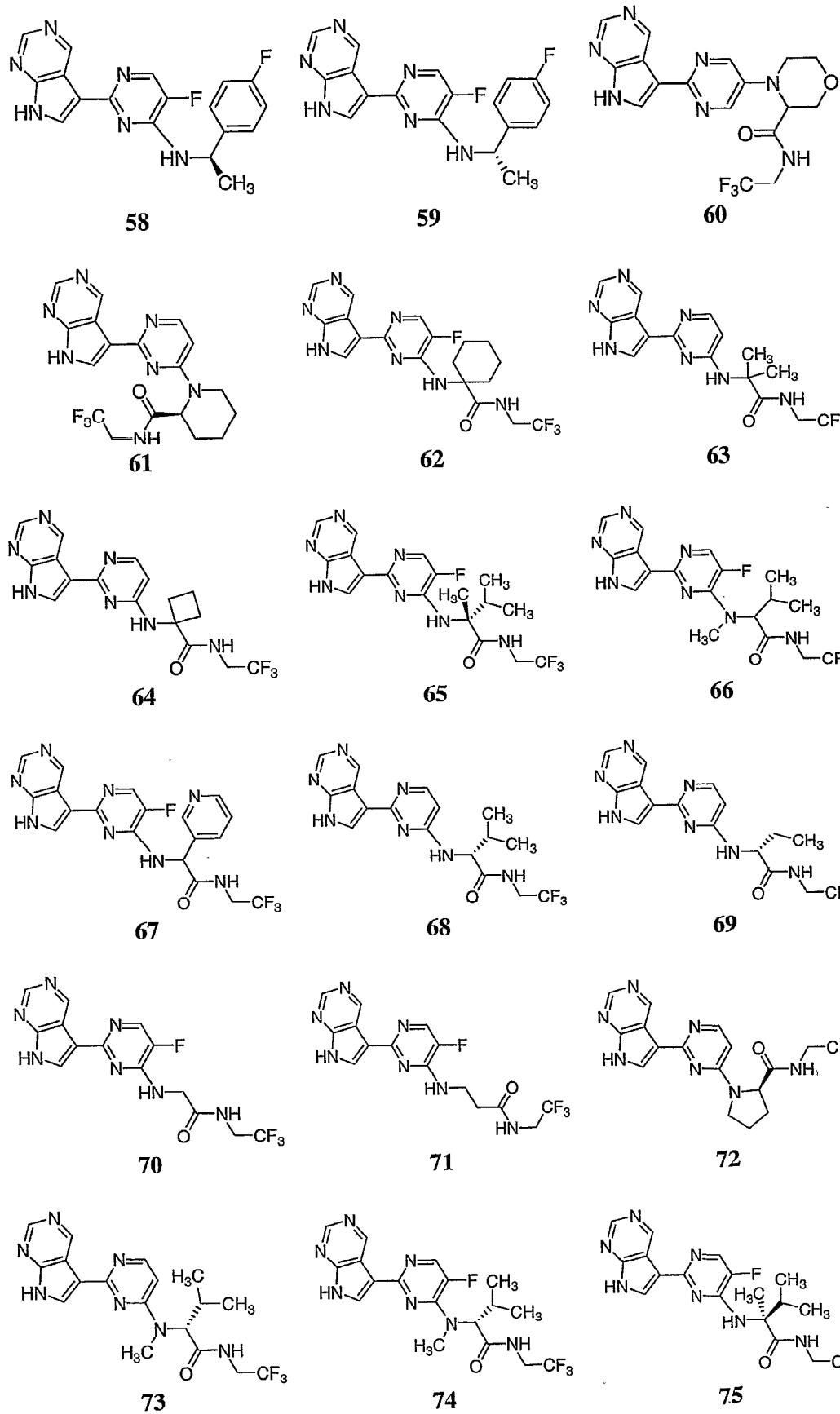
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



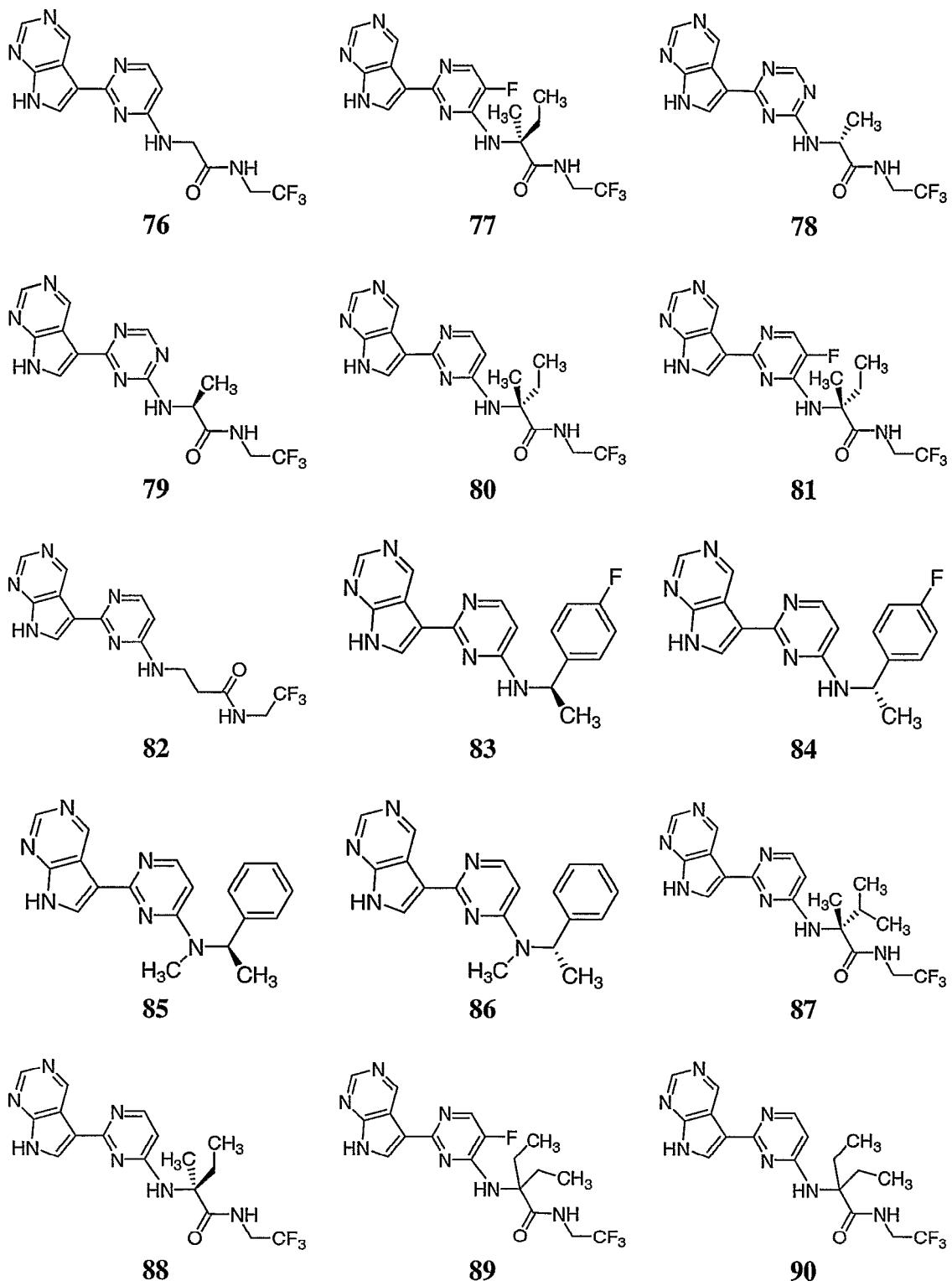
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



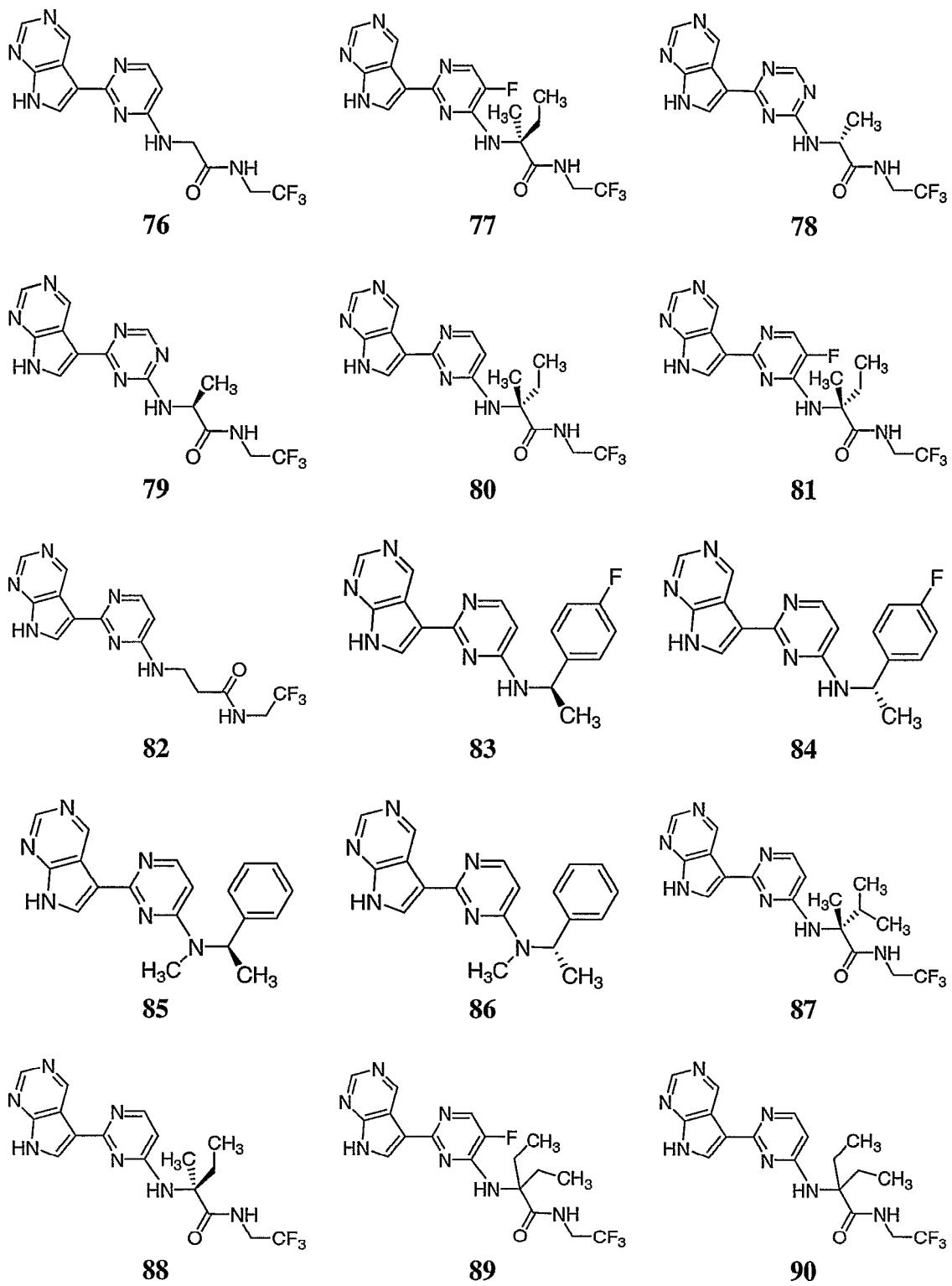
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

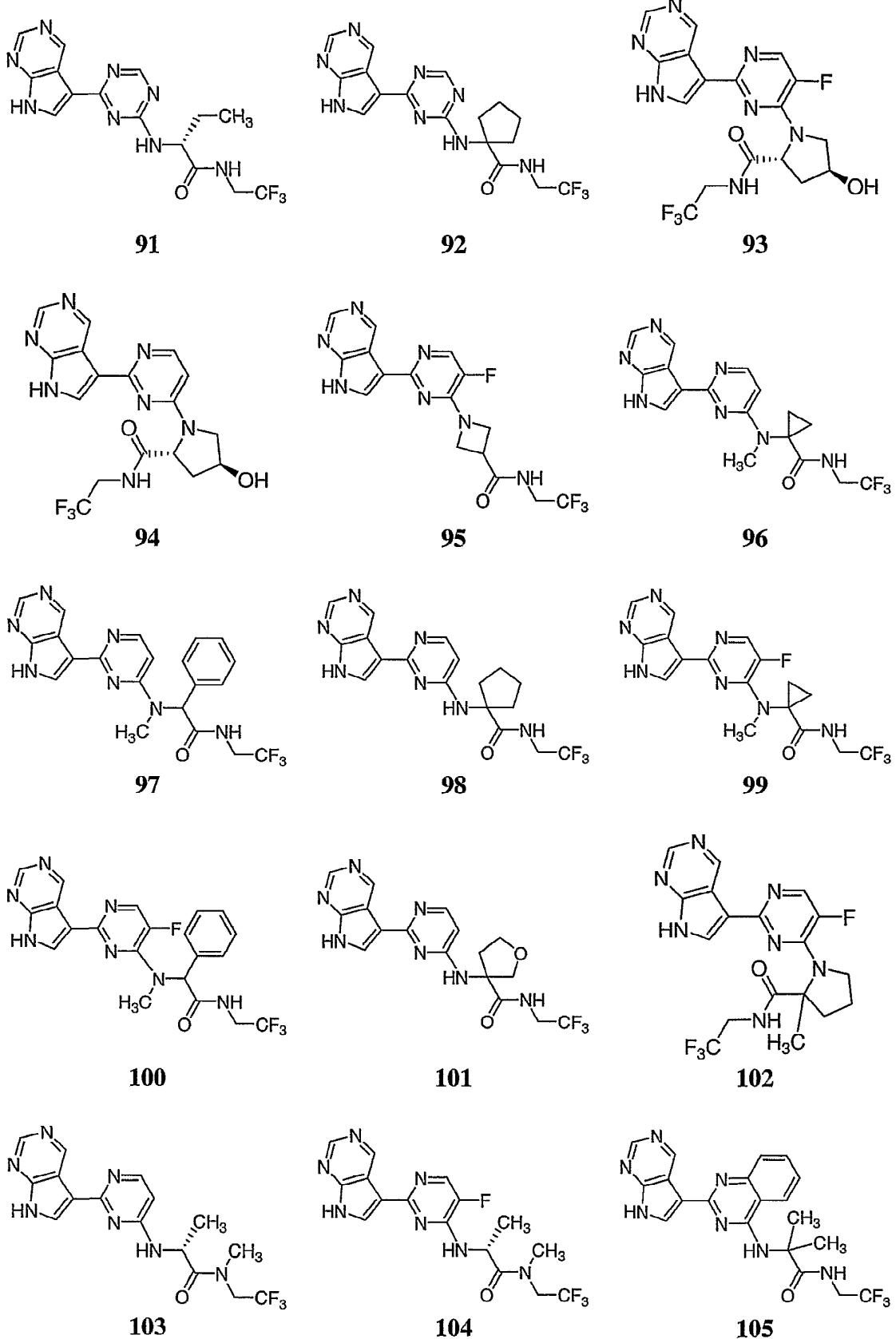
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

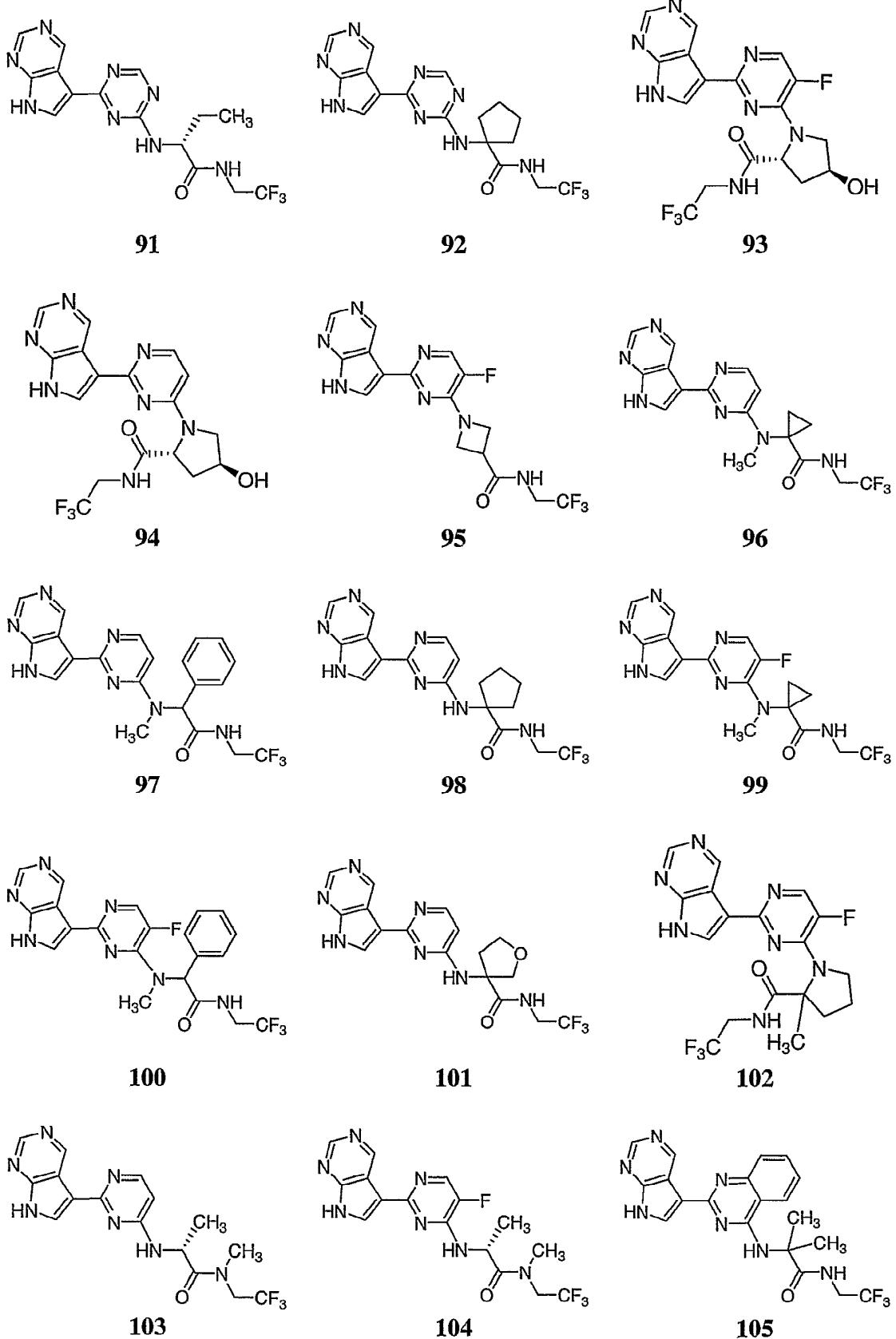


R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

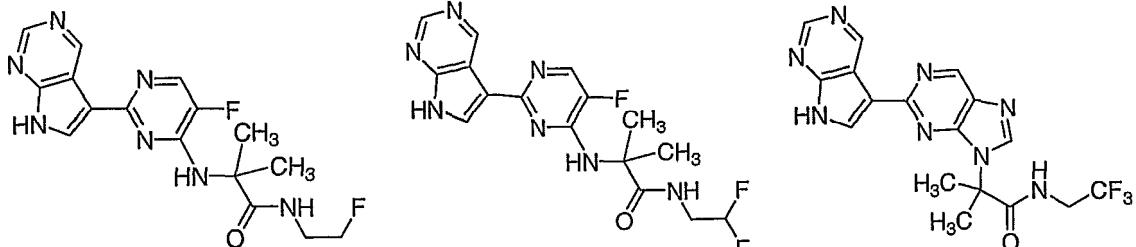






R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A

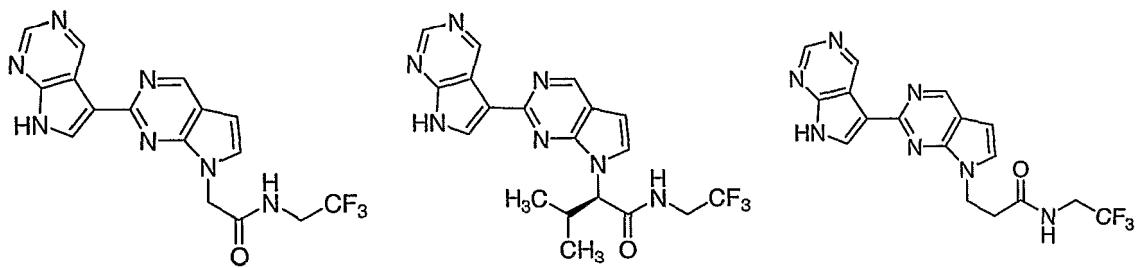
R U 2 0 0 8 1 1 7 1 5 1 A



106

107

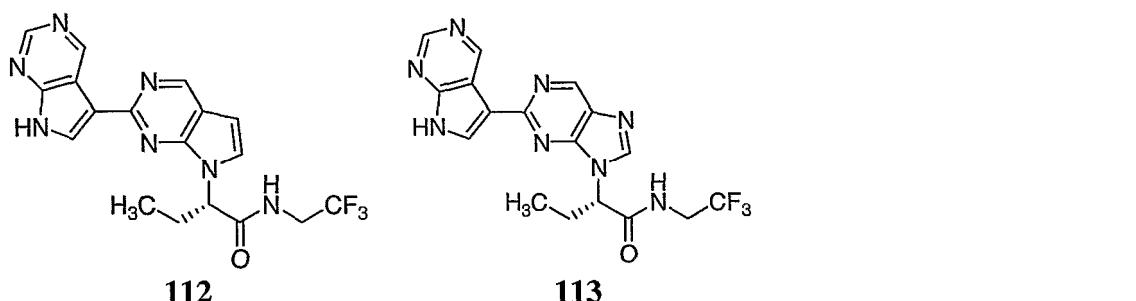
108



109

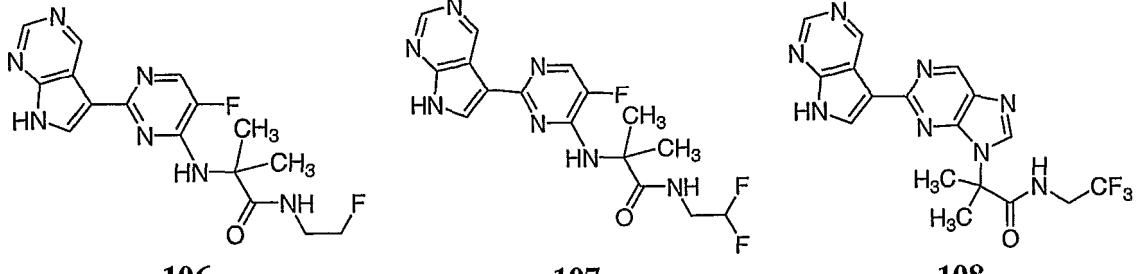
110

111



112

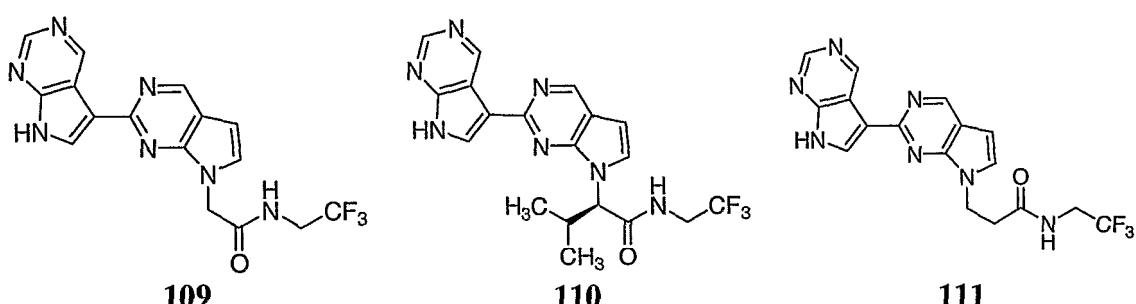
113



106

107

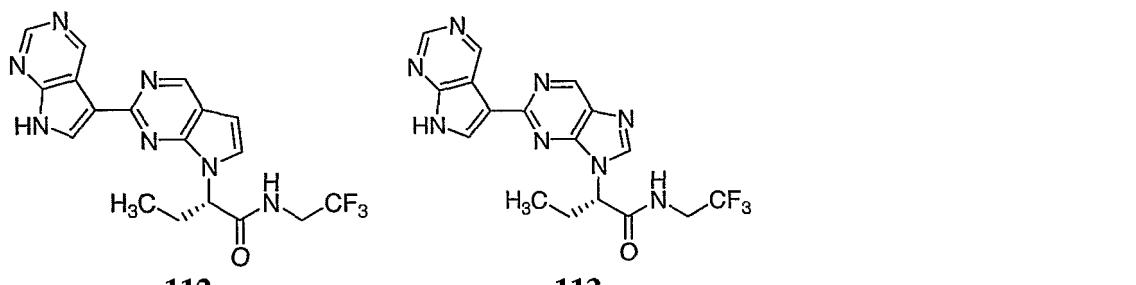
108



109

110

111



112

113

31. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из

пп.1-30 и фармацевтически приемлемые носитель, вспомогательное вещество или наполнитель.

32. Композиция по п.31, указанная композиция дополнительно включающая терапевтическое средство, выбранное из химиотерапевтического или антипролиферативного средства, противовоспалительного средства, иммуномодулирующего или иммуносупрессорного средства, нейротрофического фактора, средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, средства для лечения деструктивных нарушений кости, средства для лечения заболевания печени, противовирусного средства, средства для лечения заболевания крови, средства для лечения диабета или средства для лечения иммунодефицитного состояния.

33. Способ ингибирования активности JAK киназы в биологическом образце, включающий взаимодействие указанного биологического образца с соединением по любому одному из пп.1-30 или композицией по п.31.

34. Способ лечения или уменьшения тяжести заболевания или патологического состояния, выбранных из аллергических или типа I гиперчувствительных реакций, астмы, диабета, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, СПИД-ассоциированной деменции, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, шизофрении, кардиомиоцитной гипертрофии, гиперфузии/ишемии, инсульта, облысения, отторжения трансплантата, реакции трансплантата против хозяина, ревматоидного артрита, злокачественного уплотнения, гематологического злокачественного образования, лейкемии, лимфомы и миелопролиферативного нарушения, указанный способ включает в себя этап введения указанному пациенту соединения по любому одному из пп.1-30 или композиции по п.31.

35. Способ по п.34, в котором указанное заболевание или нарушение представляет собой астму.

36. Способ по п.34, в котором указанное заболевание или нарушение представляет собой отторжение трансплантата.

37. Способ по п.34, в котором указанное заболевание представляет собой миелопролиферативное нарушение, выбранное из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, хронического идиопатического миелофиброза, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, хронической миелоидной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии, хронической эозинофильной лейкемии, гиперэозинофильного синдрома или системного мастоцитоза.