



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008143361/04, 05.04.2007

(30) Конвенционный приоритет:
05.04.2006 US 60/789,441

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2010 Бюл. № 13

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 05.11.2008(86) Заявка РСТ:
US 2007/008367 (05.04.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/117494 (18.10.2007)

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):

**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

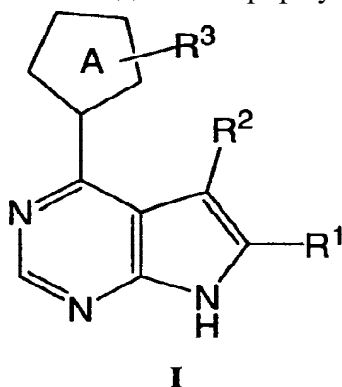
(72) Автор(ы):

**ЛЕДЕБУР Марк (US),
МЕССЕРСМИТ Дэвид (US),
МАЛЬТЕ Франсуа (US),
ГАО Хуай (US),
ВАН Тяньшэн (US),
ЦАО Цзинжун (US),
ДАФФИ Джон (US),
МАРТИНЕС-БОТЕЛЛА Габриэль (US),
ФОРСТЕР Корнелия (US),
МЭРОУН Вэлери (US),
ВАННАМЭЙКЕР Мэрион (US),
САЛИТУРО Франческо (US),
ПИРС Альберт (US),
ФАРМЕР Люк (US)**

(54) **ДЕАЗАПУРИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где
цикл А представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4-гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, связанный через атом углерода с деазапурином, при условии, что в цикле А имеется не более одного гетероатома кислорода или серы, и при наличии гетероатома кислорода или серы в цикле А имеется не более двух гетероатомов азота, при этом цикл А необязательно

замещен 1-3 заместителями R^8 ;

R^1 представляет собой $-(C_{1-2}\text{алифатическая группа})_p-R^4$, где R^1 необязательно замещен 1-3 заместителями J^{R1} ;

R^2 представляет собой $-(C_{1-2}\text{алифатическая группа})_d-R^5$, где R^2 необязательно замещен 1-3 заместителями J^{R2} ;

каждый из p и d независимо равен 0 или 1;

R^4 представляет собой H, галоген, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , C_{1-4} алифатическую группу, циклопропил, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NC(=O)CH_3$ или OH;

R^5 представляет собой H, галоген, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , C_{1-4} алифатическую группу, циклопропил, NCH_3 , OCH_3 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-NC(=O)CH_3$ или OH;

каждый J^{R1} независимо выбирают из галогена, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN или незамещенной C_{1-2} алифатической группы, или два J^{R1} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $C=O$;

каждый J^{R2} независимо выбирают из галогена, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN или незамещенной C_{1-2} алифатической группы, или два J^{R2} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $C=O$;

R^3 представляет собой $-(U)_m-X$;

U представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, в которой до двух метиленовых звеньев необязательно и независимо замещены G^U , и где U необязательно замещен 1-4 J^U ;

G^U представляет собой $-NH-$, $-NR^6$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^6-$, $-NC(=N-CN)N-$, $-NHCO-$, $-NR^6CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^6C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^6-$, $-NHSO_2-$, $-NR^6SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^6C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)NR^6-$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^6-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR^6SO_2NH-$, $-NHSO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2NR^6-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу или C_{3-10} циклоалифатическую группу, или две группы R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, необязательно образуют 3-7-членную циклоалифатическую группу или гетероциклическую группу, где указанная алифатическая группа, циклоалифатическая группа или гетероциклическая группа необязательно замещены R'' , $-OR''$, $-SR''$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R''$, $-COR''$, $OCOR''$, $CONHR''$ или $NHCOR''$, где R'' представляет собой H или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу;

m равно 0 или 1;

X представляет собой H, галоген, CN, NO_2 , $S(O)R$, SO_2R или группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членной гетероциклической группы, где указанная группа необязательно замещена 1-4 J^X ;

R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членной гетероциклической группы, где R независимо и необязательно замещен 1-6 заместителями J^R ;

каждый J^R независимо выбирают из галогена, L, $-(L_n)-R'$, $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR'$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)-(C_{3-10}\text{циклоалифатической группы})$, $-(L_n)-(C_{6-10}\text{арила})$, $-(L_n)-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(L_n)-(5-10\text{-членной гетероциклической группы})$, оксо, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-NO_2$, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$, $-COR'$, $-CONH$, $-OC(O)R'$, $-C(O)NHR'$, $C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$ или $NR'C(O)R'$;

или две J^R группы при одном и том же заместителе или при разных заместителях, вместе с атомом(атомами), с которыми связана каждая из групп J^R , образуют 5-7-членный насыщенный, ненасыщенный или частично насыщенный цикл;

каждый J^U независимо выбирают из галогена, L, $-(L_n)-R'$, $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR'$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)-(C_{3-10})$ циклоалифатической группы), $-(L_n)-(C_{6-10})$ арила), $-(L_n)-(5-10)$ -членного гетероарила), $-(L_n)-(5-10)$ -членной гетероциклической группы), оксо, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-NO_2$, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$, $-COR'$, $-COH$, $-OC(O)R'$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$

или $-NR'C(O)R'$; или две J^U группы при одном и том же заместителе или при разных заместителях, вместе с атомом(атомами), с которыми связана каждая из групп J^U , образуют 5-7-членный насыщенный, ненасыщенный или частично насыщенный цикл;

каждый J^X независимо выбирают из галогена, L, $-(L_n)-R'$, $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR'$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)-(C_{3-10})$ циклоалифатической группы), $-(L_n)-(C_{6-10})$ арила), $-(L_n)-(5-10)$ -членного гетероарила), $-(L_n)-(5-10)$ -членной гетероциклической группы), оксо, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-NO_2$, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$, $-COR'$, $-COH$, $-OC(O)R'$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$;

каждый L независимо представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, в которой до трех метиленовых звеньев замещены $-NH-$, $-NR^7$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^7-$, $-NC(=N-CN)N$, $-NHCO-$, $-NR^7CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^7C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^7-$, $-NHSO_2-$, $-NR^7SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^7C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR^7SO_2NH-$, $-NHSO_2NR^7-$, $-NR^7SO_2NR^7-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

каждый n независимо равен 0 или 1;

каждый R' независимо представляет собой водород, или C_{1-6} алифатическую группу; или две R' группы вместе с атомом, к которому они присоединены, необязательно образуют 3-6-членную циклоалифатическую группу или гетероциклическую группу, где указанная алифатическая группа, циклоалифатическая группа или гетероциклическая группа необязательно замещена R^* , $-OR^*$, $-SR^*$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^*$, $-COR^*$, $OCOR^*$, $NHCOR^*$, где R^* представляет собой H или C_{1-6} алифатическую группу;

R^7 выбирают из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членной гетероциклической группы; или две R^7 группы при одном и том же заместителе или при разных заместителях, вместе с атомом(атомами), к которым присоединена каждая из групп R^6 , образуют 3-8-членную гетероциклическую группу;

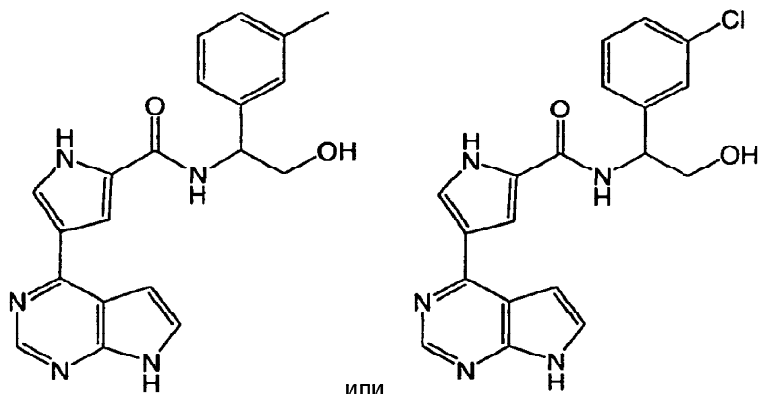
каждый R^8 независимо представляет собой $-(C_{1-3})$ алифатическая группа) $_yR^9$, где R^8 необязательно замещен 1-5 заместителями J^{R8} ;

каждый y независимо равен 0 или 1;

R^9 представляет собой галоген, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , C_{1-4} алифатическую группу, циклопропил, NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, OR^{10} , $C(O)OR^{10}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)R^{10}$, $-NC(O)R^{10}$ или OH;

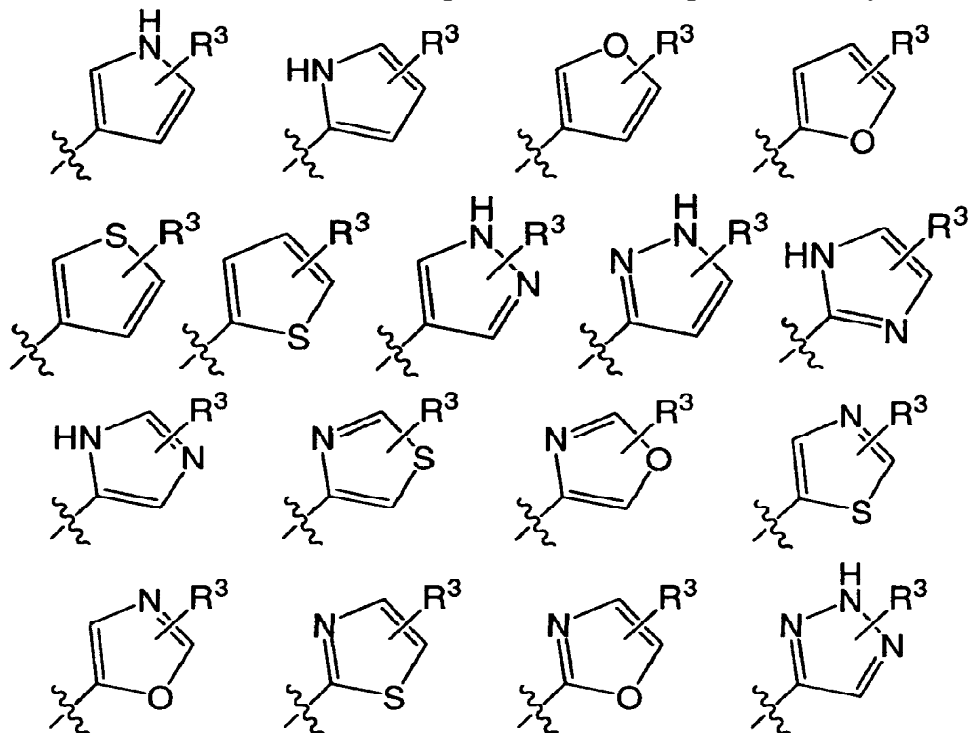
R^{10} представляет собой C_{1-4} алифатическую группу;

каждый J^{R8} независимо выбирают из галогена, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN или незамещенной C_{1-2} алифатической группы, или два J^{R8} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $C=O$; при условии, что указанное соединение не является



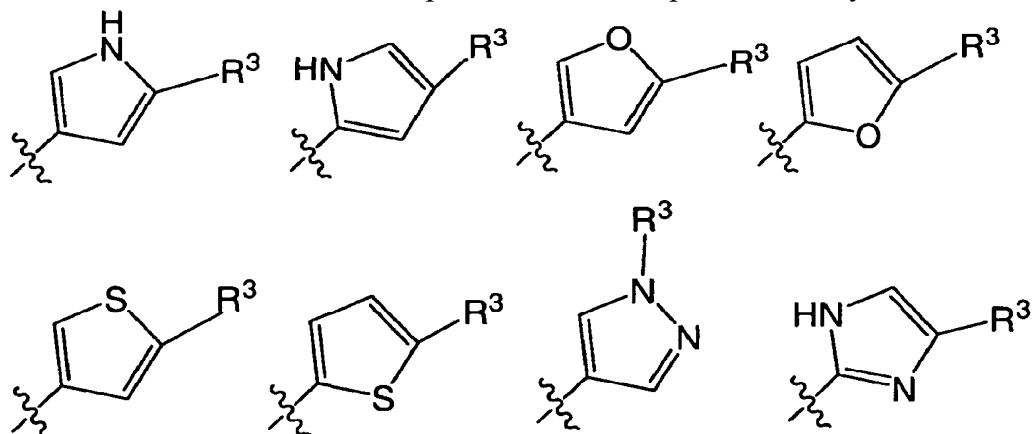
или

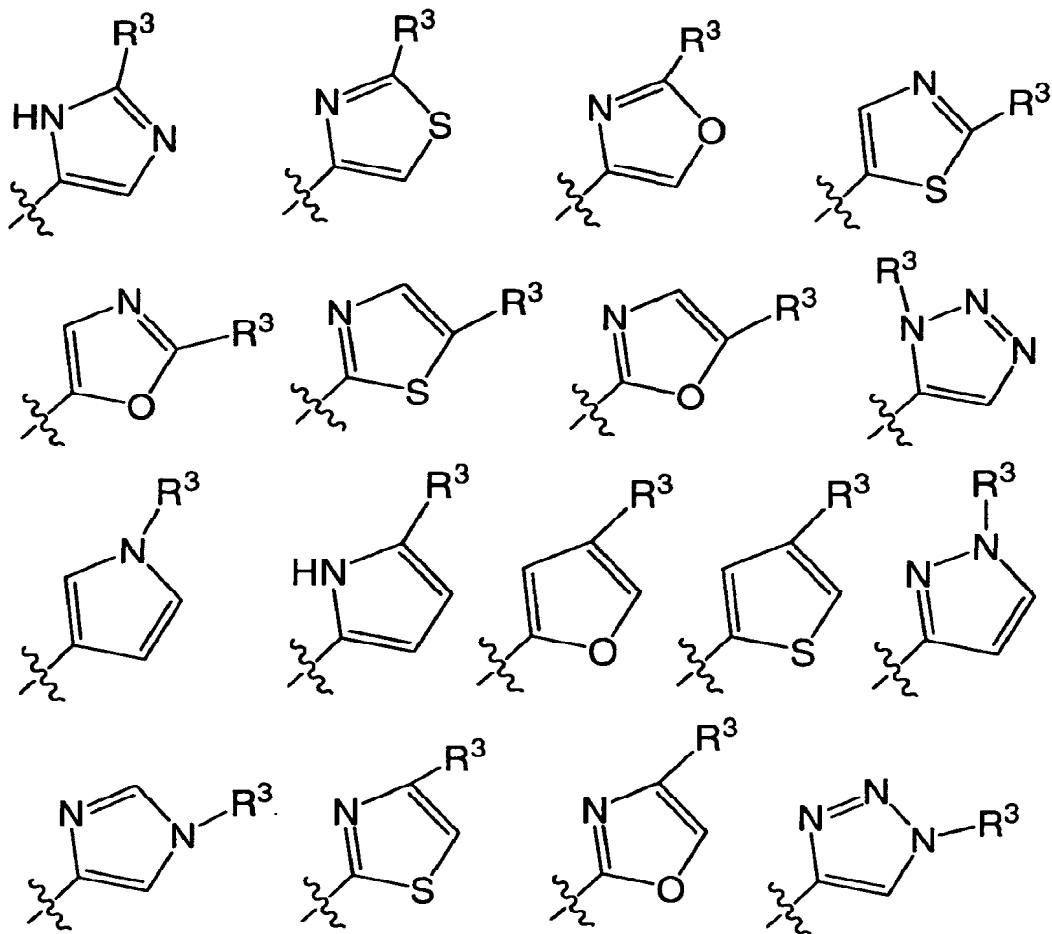
2. Соединение по п.1, в котором цикл А выбирают из следующего:



где цикл А необязательно замещен 1-3 заместителями R^8 .

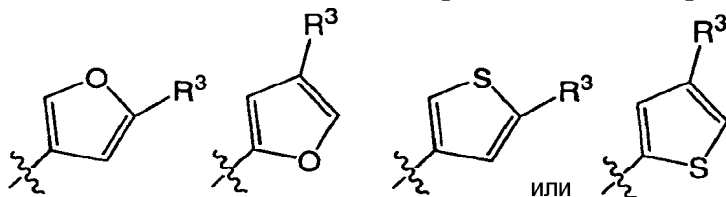
3. Соединение по п.2, в котором цикл А выбирают из следующего:





где цикл А необязательно замещен 1-3 заместителями R^8 .

4. Соединение по п.2, в котором цикл А выбирают из



где цикл А необязательно замещен 1-3 заместителями R^8 .

5. Соединение по п.1, в котором R^3 не является Н.

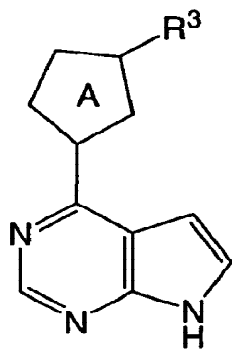
6. Соединение по п.5, в котором m равно 1, а U выбирают из $C(O)NH$, $C(O)NR^6$, $NHC(O)$, $NR^6C(O)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH(CH_2)_{1-3}$, $C(O)NR^6(CH_2)_{1-3}$, $NHC(O)(CH_2)_{1-3}$, $NR^6C(O)(CH_2)_{1-3}$, $C(O)(CH_2)_{1-3}$, $C(O)O(CH_2)_{1-3}$, $(CH_2)_{1-3}C(O)NH$, $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^6$, $(CH_2)_{1-3}NHC(O)$, $(CH_2)_{1-3}NR^6C(O)$, $(CH_2)_{1-3}C(O)$ или $(CH_2)_{1-3}C(O)O$.

7. Соединение по п.5, в котором m равно 0.

8. Соединение по п.1, в котором X представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-7} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-8-членного гетероарила или 5-8-членной гетероциклической группы, где указанная группа необязательно замещена 1-4 J^X .

9. Соединение по п.1, в котором каждый J^X независимо выбирают из галогена, R' , $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR'$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)-(C_{3-6}$ циклоалифатической группы), оксо, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$, $-COR'$, $-CONH$, $-OC(O)R'$, $-C(O)NHR'$ или $-NC(O)R'$.

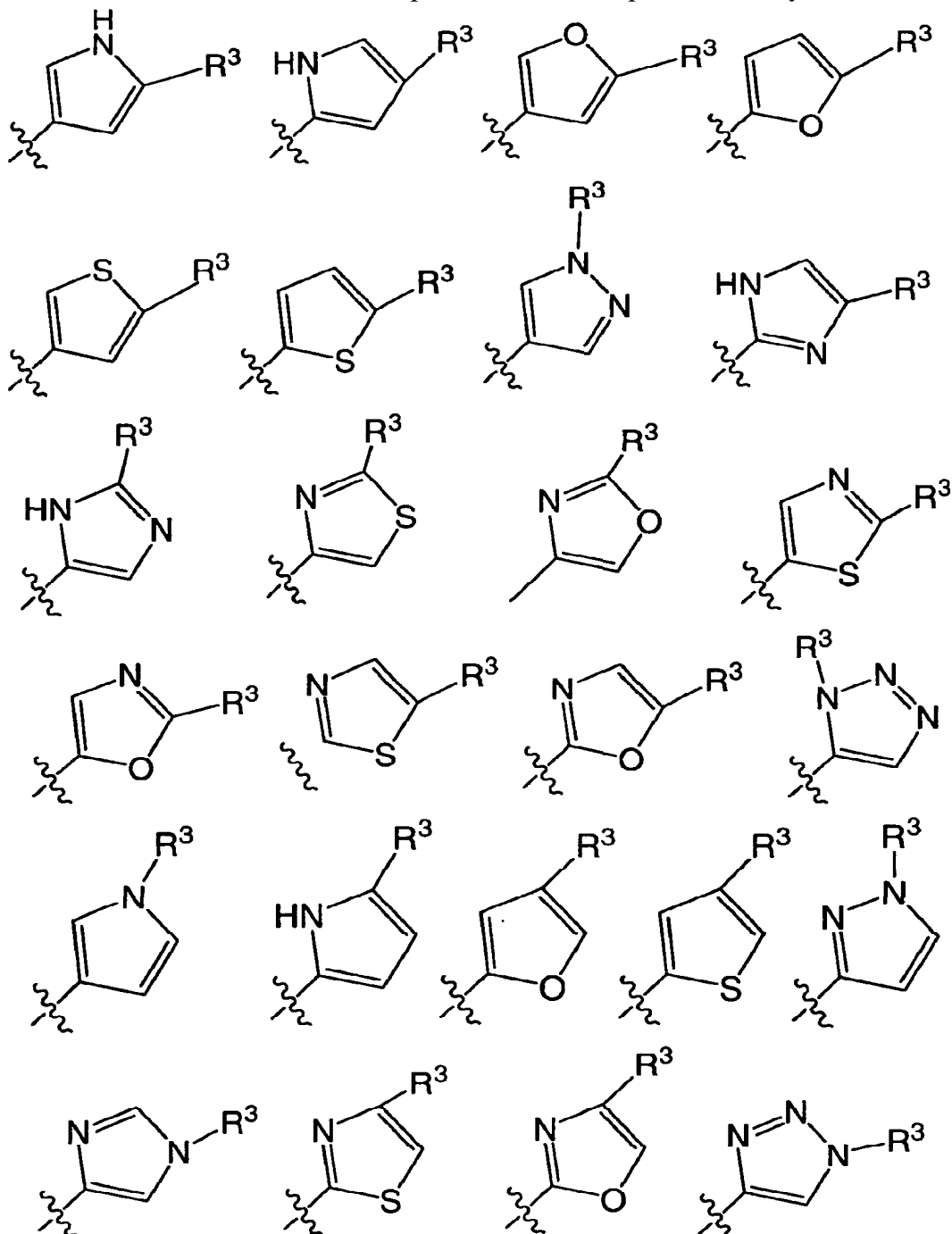
10. Соединение по п.1, имеющее формулу II



II

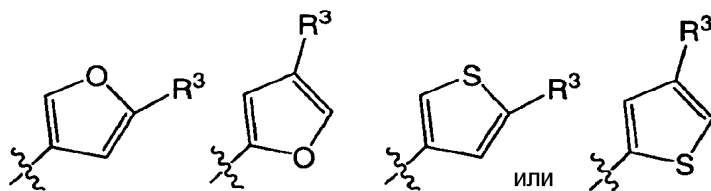
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, в котором цикл А выбирают из следующего:



где цикл А необязательно замещен 1-3 заместителями R⁸.

12. Соединение по п.10, в котором цикл А выбирают из



где цикл А необязательно замещен 1-3 заместителями R^8 .

13. Соединение по п.10, в котором R^3 не является H.

14. Соединение по п.13, в котором m равно 1, а U выбирают из $C(O)NH$, $C(O)NR^6$, $NHC(O)$, $NR^6C(O)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH(CH_2)_{1-3}$, $C(O)NR^6(CH_2)_{1-3}$, $NHC(O)(CH_2)_{1-3}$, $NR^6C(O)(CH_2)_{1-3}$, $C(O)(CH_2)_{1-3}$, $C(O)O(CH_2)_{1-3}$, $(CH_2)_{1-3}C(O)NH$, $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^6$, $(CH_2)_{1-3}NHC(O)$, $(CH_2)_{1-3}NR^6C(O)$, $(CH_2)_{1-3}C(O)$ или $(CH_2)_{1-3}C(O)O$.

15. Соединение по п.13, в котором m равно 0.

16. Соединение по п.10, в котором X представляет собой группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-7} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-8-членного гетероарила или 5-8-членной гетероциклической группы, где указанная группа необязательно замещена 1-4 J^X .

17. Соединение по п.10, в котором каждый J^X независимо выбирают из галогена, R' , $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-SR'$, $-(L_n)-OR'$, $-(L_n)-(C_{3-6}$ циклоалифатической группы), оксо, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-(L_n)-CF_3$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$, $-COR'$, $-CONH$, $-OC(O)R'$, $-C(O)NHR'$ или $-NC(O)R'$, или две J^X группы при одном и том же заместителе или при разных заместителях вместе с атомом(атомами), с которыми связана каждая из групп J^X , образуют 5-7-членный насыщенный, ненасыщенный или частично насыщенный цикл.

18. Соединение по п.1, выбранное из таблицы 1.

19. Соединение по п.1, выбранное из таблицы 2.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

21. Композиция по п.20, дополнительно содержащая терапевтический агент, выбранный из химиотерапевтического, или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулирующего или иммунодепрессивного агента, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения деструктивных костных нарушений, агента для лечения заболевания печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета или агента для лечения нарушений, связанных с иммунодефицитом.

22. Способ ингибирования активности JAK киназы в биологическом образце, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением по любому из пп.1-19 или с композицией по любому из пп.20 или 21.

23. Способ ингибирования активности JAK киназы у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп.1-19 или композиции по любому из пп.20 или 21.

24. Способ лечения, или уменьшения тяжести заболевания или состояния, выбранного из пролиферативного нарушения, сердечного расстройства, нейродегенеративного нарушения, аутоиммунного нарушения, состояния, связанного с трансплантацией органа, воспалительного нарушения или иммунологически-опосредованного нарушения у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по любому из пп.1-19 или композиции, содержащей указанное соединение по п.20 или 21.

25. Способ по п.24, включающий дополнительную стадию введения указанному пациенту дополнительного терапевтического агента, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулирующего или иммунодепрессивного агента, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения диабета или агента для лечения нарушений, связанных с иммунодефицитом, где указанный дополнительный терапевтический агент подходит для лечения подлежащего лечению заболевания.

26. Способ по п.25, в котором заболевание или нарушение представляет собой аллергические или гиперчувствительные реакции I типа, астму, диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, связанное со СПИД слабоумие, боковой амиотрофический склероз (ALS, болезнь Лу Герига), рассеянный склероз (MS), шизофрению, гипертрофию кардиомиоцитов, реперфузию/ишемию, инсульт, алопецию, отторжение трансплантата, заболевание трансплантат против хозяина, ревматоидный артрит, солидное злокачественное образование, гематологическое злокачественное образование, лейкоз, лимфому и миелопролиферативное нарушение.

RU 2 0 0 8 1 4 3 3 6 1 A

RU 2 0 0 8 1 4 3 3 6 1 A