

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891258** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.10.31

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.11.24

(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНОПИРИДИНА**

(31) **15196542.3**

(32) **2015.11.26**

(33) **EP**

(86) **PCT/IB2016/057105**

(87) **WO 2017/089985 2017.06.01**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Тома Гебхард (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны новые производные диаминопиридина, способные модулировать JAK. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти новые соединения, способам применения указанных соединений для лечения разных заболеваний или нарушений, восприимчивых к модулированию JAK, и способам получения соединений, описанных в настоящем изобретении.

A1

201891258

201891258

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-550124EA/026

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНОПИРИДИНА

В настоящем изобретении описаны новые производные диаминопиридина, способные модулировать JAK. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти новые соединения, способам применения указанных соединений для лечения разных заболеваний или нарушений, восприимчивых к модулированию JAK, и способам получения соединений, описанных ниже в настоящем изобретении.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям и к их применению для модулирования JAK. Следовательно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть применимы для лечения заболеваний и/или нарушений, восприимчивых к модулированию JAK. Такие заболевания и/или нарушения обычно включают, в частности, атопический дерматит, псориаз и другие заболевания и/или нарушения, например, описанные ниже в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим, например, новые производные диаминопиридина формулы (I), способам применения указанных соединений для лечения разных заболеваний или нарушений и способам получения указанных новых соединений.

Уровень техники

Передача сигналов, инициированная многими цитокинами и рецепторами фактора роста опосредуется специальными нерцепторными тирозинкиназами семейства киназ Janus (JAK). Четыре представителя этого семейства (JAK 1-3 и Tyk2) являются мультидоменными белками с молекулярными массами, равными примерно 130 кДа, и являются высокогомологичными с их доменной структурой. Перед каталитическим киназным доменом, расположенным на С-конце, находится псевдокиназный домен, домен Src гомологии 2 (SH2) и N-концевой FERM (четырёхточечная гомология с эзрином, радиксином и моззином). Последний служит для облегчения взаимодействия между белком JAK и цитокиновым рецептором. В

соответствии с каноническим путем передачи сигналов связывание лиганда с его родственным рецептором инициирует вступление в действие киназ JAK, которые в последовательности актов фосфорилирования направлены на рецептор, саму JAK, и один или несколько из 6 представителей семейства STAT (передатчик сигналов и активатор транскрипции) передают сигнал в клетки. Фосфорилированные STATs димеризуются и мигрируют к ядрам, где они становятся частью регулирующих транскрипцию комплексов, которые приводят к транскрипции восприимчивых генов. Канонический путь передачи сигналов JAK-STAT является эволюционно консервативным и активным во множестве типов клеток и используется многими гормонами, факторами роста и цитокинами и их рецепторами. Этот ключевой путь передачи сигналов исследовали в течение последних 25 лет и ему посвящено множество превосходных обзоров. См. публикацию: Cytokine receptors and the involvement of JAK kinases (см. Cox and Cools, Chemistry & Biology 18, March 25, 2011).

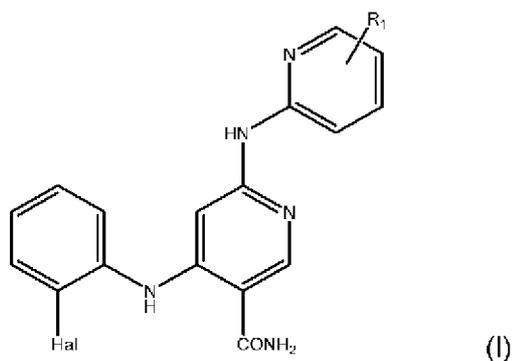
Вследствие их ключевой роли во многих путях цитокинов, полагают, что ингибиторы JAK обладают терапевтической ценностью для заболеваний, в которых патологически усилена зависимость от JAK передача сигналов. Ингибирование четырех киназ JAK может представлять собой привлекательную терапевтическую стратегию лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с нарушением регуляции иммунной системы. Считают, что системное, а также ограниченное органами ингибирование передачи сигналов JAK обладает высокой терапевтической ценностью.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемым солям и к их применению для модулирования JAK и может дополнительно включать, в частности, лечение заболеваний и/или нарушений, таких как аллергические заболевания, заболевания дыхательных путей, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SOJIA), подагра, обыкновенная пузырчатка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная

волчанка, рассеянный склероз, злокачественная миастения, синдром Шегрена, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, хроническая аутоиммунная крапивница, аллергия (атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит), атеросклероз, диабет типа 1, диабет типа 2, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, опосредуемое антителами отторжение трансплантата (AMR), реакция "трансплантат против хозяина", опосредуемое В-клетками сверхострое или острое и хроническое отторжение трансплантата.

Точнее, в варианте осуществления 1 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;



в которой

R_1 означает H или C_1 - C_6 алкил; и

Hal означает галоген.

Подробное описание изобретения

В своем самом широком варианте осуществления (вариант осуществления 1) настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше в разделе Сущность изобретения.

Вариант осуществления 2 настоящего изобретения относится к соединению варианта осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой Hal означает хлор или фтор.

Вариант осуществления 3 настоящего изобретения относится к соединению варианта осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой Hal означает хлор.

Вариант осуществления 4 настоящего изобретения относится к

соединению варианта осуществления 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемой соли, в которой R₁ означает метил.

Вариант осуществления 5 настоящего изобретения относится к соединению варианта осуществления 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемой соли, в которой R₁ означает водород.

Вариант осуществления 6 настоящего изобретения относится к соединению варианта осуществления 1, 2, 3 или 4, или его фармацевтически приемлемой соли, в которой R₁ означает метил в положении 6 связанного пиридинового кольца.

Вариант осуществления 7 настоящего изобретения относится к соединению варианта осуществления 1 или 4 или его фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из группы, включающей

4-((2-хлорфенил)амино)-6-(пиридин-2-иламино)никотинамид; и
4-((2-хлорфенил)амино)-6-(6-метилпиридин-2-ил)амино)никотинамид.

Вариант осуществления 8 относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения одного из вариантов осуществления 1-7 и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 9 относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения одного из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества терапевтически активных вспомогательных средств.

Вариант осуществления 10 относится к способу модулирования активности JAK у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения одного из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 11 относится к соединению одного из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

Определения

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₆ алкил" означает полностью насыщенный разветвленный или

неразветвленный углеродный фрагмент, содержащий до 6 атомов углерода. Если не указано иное, он означает углеродные фрагменты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил и т.п.

При использовании в настоящем изобретении термин "галоген" означает фтор, хлор, бром и йод; и предпочтительно он может означать хлор, фтор.

При использовании в настоящем изобретении термины "соль" или "соли" означают соль присоединения с кислотой или основанием соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. "Соли", в частности, включают "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и которые обычно не являются нежелательными в биологическом или ином отношении. Во многих случаях соединения, предлагаемые в настоящем изобретении могут образовывать соли с кислотой и/или основанием вследствие наличия аминогрупп и/или карбоксигрупп или аналогичных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами можно образовать с неорганическими кислотами и с органическими кислотами, например, ацетат, хлорид/гидрохлорид, цитрат, fumarat, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Неорганические кислоты, из которых можно образовать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых можно образовать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, fumarовую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать из основного или кислотного фрагмента по обычным химическим методикам. Обычно такие соли можно получить по реакции свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат и т.п. Na, Ca, Mg или K) или по реакции свободных основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Обычно, если это возможно, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни дополнительных подходящих солей приведены, например, в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Любая формула, приведенная в настоящем изобретении также характеризует немеченые формы, а также изотопно-меченые формы соединений. Изотопно-меченые соединения обладают структурами, описываемыми формулами, приведенными в настоящем изобретении, за исключением того, что один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающими указанными атомными массами или массовыми числами. Примеры изотопов, которые можно вводить в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. В объем настоящего изобретения входят различные изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, например, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или в которые включены нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченые соединения применимы для изучения метаболизма (содержащие ^{14}C), кинетики реакций (содержащие, например, ^2H или ^3H), в методологиях детектирования и визуализации [таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная

эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая исследование распределения лекарственного средства или субстрата в тканях или лучевую терапию пациентов. В частности, содержащее ^{18}F или меченое им соединение может быть особенно предпочтительным для исследований с помощью PET или SPECT. Изотопно-меченые соединения формулы (I) обычно можно получить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, нелогичным описанным в прилагаемых примерах и синтезах с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо использовавшегося ранее не содержащего изотопа реагента.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в особенности дейтерием (т. е. ^2H), может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз, или улучшением терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается, как заместитель соединения формулы (I). Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтери, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения" при использовании в настоящем изобретении означает отношение содержания изотопа к содержанию этого изотопа в природе. Если заместитель в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, определен, как дейтерий, такое соединение обладает коэффициентом изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, равным не менее 3500 (содержание дейтерия равно 52,5% для каждого *i* указанного атома дейтерия), не менее 4000 (содержание дейтерия равно 60%), не менее 4500 (содержание дейтерия равно 67,5%), не менее 5000 (содержание дейтерия равно 75%), не менее 5500 (содержание дейтерия равно 82,5%), не менее 6000 (содержание дейтерия равно 90%), не менее 6333,3 (содержание дейтерия равно 95%), не менее 6466,7 (содержание дейтерия равно 97%), не менее 6600 (содержание дейтерия равно 99%) или не менее 6633,3 (содержание дейтерия равно 99,5%).

Фармацевтически приемлемые сольваты, предлагаемые в настоящем изобретении, включают такие, в которых растворитель, использованный при кристаллизации, может быть изотопно-замещенным, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, т. е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут образовывать совместные кристаллы с подходящими веществами, образующими совместные кристаллы. Эти совместные кристаллы можно получить из соединений формулы (I) по известным методикам совместной кристаллизации. Такие методики включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или взаимодействие в растворе соединений формулы (I) с веществами, образующими совместные кристаллы, при условиях кристаллизации с выделением образовавшихся таким образом совместных кристаллов. Подходящие вещества, образующие совместные кристаллы, включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение также относится к совместным кристаллам, включающим соединение формулы (I).

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, диспергирующие среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, бактерицидные агенты, фунгицидные агенты), изотонические агенты, агенты, задерживающие всасывание, соли, консерванты, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, инертные наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, аналогичные материалы и их комбинации, как это должно быть известно специалисту с общей подготовкой в данной области техники (см., например, публикацию Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). За исключением случаев, когда обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, подразумевается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, означает количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое приводит к биологической или медицинской реакции субъекта, например, к уменьшению содержания или ингибированию активности фермента или белка, или к ослаблению симптомов, улучшению протекания патологических состояний, замедлению или задержке прогрессирования заболевания или предупреждению заболевания и т.п. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении,, которое при введении субъекту эффективно для (1) по меньшей мере частичного смягчения, подавления, предупреждения и/или улучшения протекания патологического состояния или нарушения, или заболевания (i) опосредуемого JAK, или (ii) связанного с активностью JAK, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) JAK; или (2) уменьшения или ингибирования активности JAK; или (3) уменьшения или ингибирования экспрессии JAK. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое при введении в клетку или ткань, или в неклеточный биологический материал или среду эффективно для по меньшей мере частичного уменьшения или ингибирования активности JAK; или уменьшения или ингибирования экспрессии JAK частично или полностью.

При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" означает животное. Обычно животным является млекопитающее. Субъект также означает например, приматов (например, людей, мужчин или женщин), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей, рыб, птиц и т.п. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибирование" или "подавление" означает ослабление или подавление данного патологического состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное ослабление исходной

биологической активности или процесса.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления означает улучшение протекания заболевания или нарушения (т. е. замедление или остановку или ослабление развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" означает улучшение по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления "лечение" означает изменение протекания заболевания или нарушения, физическое (например, стабилизацию проявляющегося симптома), или физиологическое, (например, стабилизацию физикального параметра), или и то, и другое. В еще одном варианте осуществления "лечение" означает предупреждение или задержку начала или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

При использовании в настоящем изобретении субъект "нуждается в" лечении, если такое лечение приведет к биологическому, медицинскому улучшению или улучшению качества жизни у такого субъекта.

При использовании в настоящем изобретении (в особенности в формуле изобретения), термины, использующиеся в единственном числе, включают и единственное, и множественное число, если в настоящем изобретении не указано иное и если это явно не противоречит контексту.

Все методики, описанные в настоящем изобретении, можно проводить в любом подходящем порядке, если в настоящем изобретении не указано иное и если это явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или указаний на типичные значения (например, "такой как") в настоящем изобретении предназначено просто для лучшего описания настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем настоящего изобретения, определяющийся формулой изобретения.

Любой асимметрический атом (например, углерода и т.п.) в соединении (соединениях), предлагаемом в настоящем изобретении, может содержаться в рацемическом или энантимерно обогащенном

виде, например, может обладать (*R*)-, (*S*)- или (*R,S*)-конфигурацией. В некоторых вариантах осуществления каждый асимметрический атом обладает равным по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком, или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Заместители у атомов в кратных двойных связях могут, если это возможно, находиться в цис-(*Z*)- или транс-(*E*)-форме.

Соответственно, при использовании в настоящем изобретении соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может находиться в форме одного из возможных поворотных изомеров, атропоизомеров, таутомеров, геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров с использованием различий физико-химических характеристик компонентов можно разделить на чистые или в основном чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных продуктов можно разделить на оптические антиподы по известным методикам, например, путем разделения солей их диастереоизомеров, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом можно использовать основной фрагмент, чтобы разделить соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, на оптические антиподы, например, с помощью фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O,O'*-*p*-толуилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделить с помощью хиральной

хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с использованием хиральной стационарной фазы.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая их соли, также можно получить в форме их гидратов или с включением других растворителей, использовавшихся для их кристаллизации. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут специфически или по строению образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому, следует понимать, что настоящее изобретение включает и сольватированные, и несольватированные формы. Термин "сольват" означает молекулярный комплекс соединения, предлагаемого в настоящем изобретении (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или большим количеством молекул растворителей. Такие молекулы растворителей являются обычно используемыми в фармацевтике, для которых известно, что они являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" означает комплекс, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая их соли, гидраты сольваты, могут специфически или по строению образовывать полиморфные формы.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическую композицию можно приготовить для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.п. Кроме того, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в твердой форме (включая без наложения ограничений капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без наложения ограничений растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергнуть обычной фармацевтической обработке, такой как стерилизация, и/или они могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты

или буферные агенты, а также вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т.п.

Обычно фармацевтические композиции являются таблетками или капсулами из желатина, включающими активный ингредиент, а также

a) разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу и/или глицин;

b) смазывающие агенты, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также

c) связующие, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон; при необходимости

d) разрыхлители, например, крахмалы, агар, альгиновую кислоту или ее натриевую соль, или шипучие смеси; и/или

e) абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

На таблетки по методикам, известным в данной области техники, можно нанести пленочное покрытие или энтеросолюбильное покрытие.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в виде таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергирующихся порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов, или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают по любой методике, известной в данной области техники для приготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или большее количество агентов, выбранных из группы, включающей подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы получить фармацевтически привлекательные и обладающие приятным вкусом препараты. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Этими инертными наполнителями являются, например, инертные разбавители, такие

как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, крахмал, желатин или камедь акации; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не содержат покрытия или на них по известным методикам наносят покрытие для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает непрерывное воздействие в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать такое замедляющее вещество, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Препараты для перорального применения также могут представлять собой капсулы из твердого желатина, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или капсулы из мягкого желатина, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Некоторые композиции для инъекций представляют собой изотонические водные растворы или суспензии, а суппозитории предпочтительно готовят из эмульсий или суспензий жиров. Указанные композиции можно стерилизовать и/или прибавлять к ним вспомогательные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, стимуляторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают по обычным технологиям смешивания, гранулирования или нанесения покрытий и они содержат примерно 0,1-75% или содержат примерно 1-50% активного ингредиента.

Композиции, подходящие для чрескожного введения, включают эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с подходящим носителем. Носители, подходящие для чрескожного введения, включают впитывающиеся фармакологически приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу реципиента. Например, устройства для чрескожного введения

представляют собой повязку, включающую защитный слой, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно барьер, регулирующий доставку соединения через кожу реципиента с заданной скоростью в течение пролонгированного периода времени, и средства закрепления устройства на коже.

Композиции, подходящие для местного введения, например, на кожу или в глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые композиции, например, для подачи в виде аэрозоля и т.п. Такие устройства местного действия являются особенно подходящими для воздействия на кожу, например, для лечения рака кожи, например, для использования профилактических средств в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозольных препаратах и т.п. Поэтому они являются особенно подходящими для использования в средствах местного действия, включая косметические, хорошо известных в данной области техники. Они могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, регулирующие тоничность, буферные агенты и консерванты.

При использовании в настоящем изобретении местное применение также может относиться к ингаляции или внутриназальному применению. Их можно с удобством доставить в форме сухого порошка (по отдельности, в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой, или в форме смешанной многокомпонентной частицы, например, с фосфолипидами) с помощью сухого порошкового ингалятора или упаковки, распыляющей аэрозоль из контейнера под давлением, с помощью насоса, распыляющего устройства, атомизатора или небулайзера с использованием или без использования подходящего пропеллента.

Настоящее изобретение также относится к безводным фармацевтическим композициям и дозированным формам, включающим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может облегчать разложение некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить с использованием безводных или обладающих низкой влажностью ингредиентов в условиях низкой влажности. В соответствии с этим

безводные композиции упаковывают в материалы, для которых известно, что они защищают от воздействия воды, так чтобы их было можно включить в подходящие наборы препаратов. Примеры подходящих упаковочных средств включают, но не ограничиваются только ими, герметично запаиваемую фольгу, пластмассы, контейнеры для разовых доз (например, флаконы), блистерные упаковки и ленточные упаковки.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и дозированным формам, которые включают один или большее количество агентов, которые уменьшают скорость, с которой будет разлагаться соединение, предлагаемое в настоящем изобретении в качестве активного ингредиента. Такие агенты, которые в настоящем изобретении называют "стабилизаторами", включают, но не ограничиваются только ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы, регулирующие pH, и солевые буферы и т.п.

Экспериментальная часть

Аббревиатуры:

BINAP:	(2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
Cs ₂ CO ₃ :	Карбонат цезия
DMSO:	Диметилсульфоксид
г:	грамм
ч:	час
NaHMDS:	Бис(триметилсилил)амид натрия
мин:	минуты
MS:	Масс-спектрометрия
мл или мл:	миллилитр
Pd ₂ (dba) ₃ :	Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
THF:	Тetraгидрофуран
UPLC:	Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Аналитические методики

Жидкостная хроматография:

UPLC/MS: Waters Acquity UPLC +Waters ZQ2000 MS

UV-PDA: 210-450 нМ

Диапазон масс: 100-1200 Да

Колонка: Acquity HSS T3 2,1×50 мм 1,8 мкм при 60°C

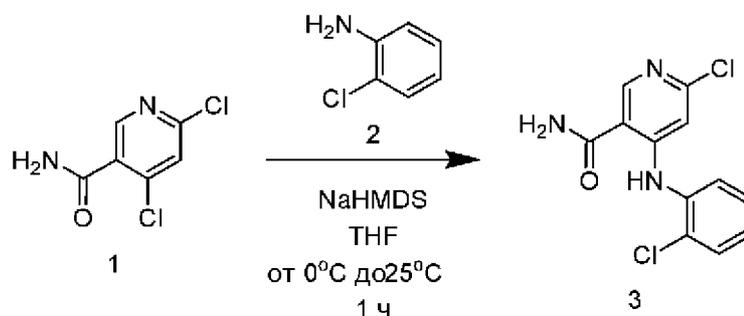
Подвижная фаза: А: вода+0,05% муравьиной кислоты

В: ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты

Время [мин]	Скорость потока [мл/мин]	А [%]	В [%]
0,00	1,000	95	5
1,40	1,000	2	98
1,80	1,000	2	98
1,90	1,000	95	5
2,00	1,000	95	5

Синтез промежуточного продукта 3

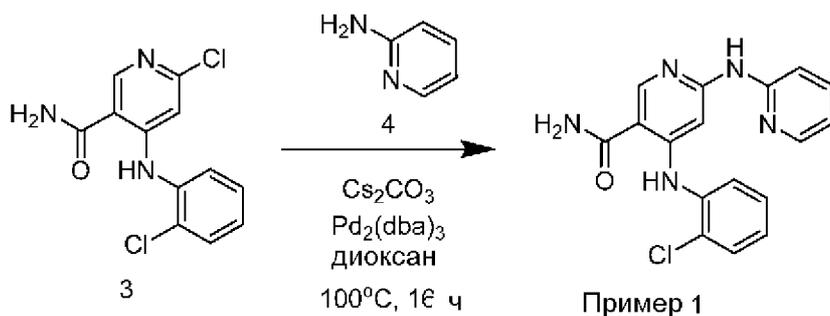
6-Хлор-4-((2-хлорфенил)амино)никотинамид:



При 0°C 1 М раствор бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS) в THF (340,8 мл) по каплям добавляли к раствору 1 (9,3 г, 48,7 ммоль) и 2 (7,68 мл, 73 ммоль) в THF (100 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C в атмосфере азота. Реакцию останавливали водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перемешивали диэтиловым эфиром (200 мл) в течение 0,5 ч и фильтровали и получали 3 (12,8 г, чистота 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS: 282,0 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ= 8,52 (1 H, s), 11,00 (1 H, s), 9,74 (1 H, m), 8,59 (1 H, s), 8,09 (2 H, m), 7,70 (1 H, d), 7,59 (1 H, d), 7,52 (1 H, t), 7,43 (1 H, t), 7,40 (1 H, m), 7,17 (2 H, m), 6,72 (1 H, d), 2,26 (3 H, s).

Синтез соединения примера 1

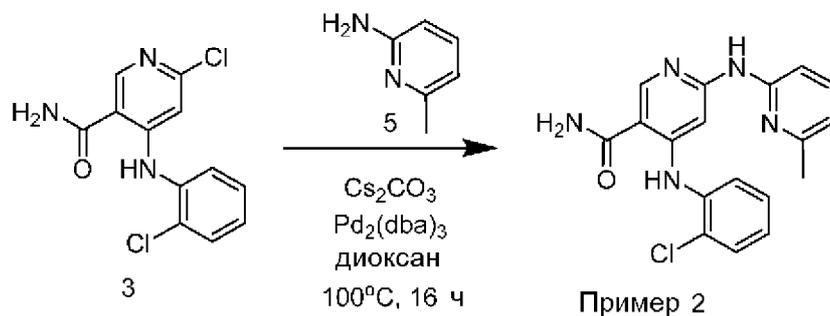
4-((2-Хлорфенил)амино)-6-(пиридин-2-иламино)никотинамид:



При перемешивании к раствору **3** (5,9 г, 20,9 ммоль) в диоксане (150 мл) при 25°C добавляли **4** (2,95 г, 31,4 ммоль), Cs₂CO₃ (17 г, 52,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,92 г, 2,09 ммоль), BINAP (1,95 г, 3,14 ммоль) и триэтиламин (4,4 мл, 31,4 ммоль). Полученный раствор дегазировали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью системы комбифлэш с использованием колонки 40 г Silicycle (4% метанола в дихлорметане) давала соединение примера 1 (1,6 г, чистота 98%) в виде почти белого твердого вещества. Время удерживания: 0,67 мин; MS: 340,1 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆/D₂O) δ= 8,52 (1 H, s), 8,11 (1 H, m), 7,72–7,62 (3 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,41 (2 H, m), 7,18 (1 H, m), 6,90 (1 H, m).

Синтез соединения примера 2

4-((2-Хлорфенил)амино)-6-((6-метилпиридин-2-ил)амино)никотинамид:



При перемешивании к раствору **3** (5,9 г, 20,9 ммоль) в диоксане (150 мл) при 25°C добавляли **4** (3,39 г, 31,4 ммоль), Cs₂CO₃ (17 г, 52,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,92 г, 2,09 ммоль), BINAP (1,95 г, 3,14 ммоль) и триэтиламин (4,4 мл, 31,4 ммоль). Полученный раствор дегазировали и нагревали при 100°C в течение

16 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью системы комбифлэш с использованием колонки 40 г Silicycle (4% метанола в дихлорметане) давала соединение примера 2 (2,9 г, чистота 99,5%) в виде почти белого твердого вещества. Время удерживания: 0,74 мин; MS: 354,2 (M+1)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ= 10,84 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,35 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,59 (2 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,25 (1 H, m), 6,73 (1 H, s).

Биологический раздел

Ферментативные исследования JAK. Для исследования ферментов очищенные по аффинной методике GST-слияния активных киназных доменов (GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK2 (808-1132), GST-JAK3 (811-1124) и GST-Тук2(888-1187) экспрессировали в клетках насекомых или приобретали у фирмы Invitrogen (Carlsbad, USA). Все исследования проводили в 384-луночных планшетах для микротитрования с 8-кратными серийными разведениями соединений. Реакции киназ инициировали путем ступенчатого добавления по 4,5 мкл/лунка 2× раствора пептид/АТР и 4,5 мкл/лунка 2× раствора фермента. Конечная концентрация АТР, использования в исследованиях, соответствовала оп отдельности определенным K_mАТР для соответствующего фермента. Буфер для анализа: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 1 мМ DTT, 0,02% Tween20, 0,02% BSA, 0,6% DMSO, 10 мМ бета-глицерофосфата и 10 мкМ ортованадата натрия. Другие компоненты подобраны специально для анализов соответствующих киназ: JAK1: 16 нМ фермента, 70 мкМ АТР, 2 мкМ пептидного субстрата, 12 мМ MgCl₂. JAK2: 1,8 нМ фермента, 20 мкМ АТР, 2 мкМ пептидного субстрата, 9 мМ MgCl₂. JAK3: 13 нМ фермента, 18 мкМ АТР, 2 мкМ пептидного субстрата, 1,5 мМ MgCl₂. Тук2: 3,5 нМ фермента, 35 мкМ АТР, 2 мкМ пептидного субстрата, 9 мМ MgCl₂. Останавливающим раствором являлся 100 мМ HEPES pH 7,5, 5% DMSO, 0,1% реагент для покрытия Caliper, 10 мМ EDTA и 0,015% Brij35. Пептидным субстратом, использованным для анализов JAK2 и Тук2, являлся FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂ и карбоксифлуоресцеин-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK для анализов JAK2 и JAK3. Реакции киназ

инкубировали при 30°C в течение 60 мин и реакции останавливали путем добавления 16 мкл/лунка останавливающего раствора. Фосфорилированные и нефосфорилированные пептиды разделяли по технологии изменения микрожидкостной подвижности Caliper на рабочей станции Caliper LC3000 и активности киназ рассчитывали по количествам образовавшихся фосфопептидов.

Значения IC₅₀, определенные с помощью анализов фермента JAK:

	JAK1	JAK2	JAK3	Тук2
Пример 1	18 нМ	14 нМ	9 нМ	14 нМ
Пример 2	12 нМ	25 нМ	15 нМ	24 нМ

Секция применения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно применяют для предупреждения или лечения нарушений или заболеваний, в которых играет роль JAK, например, нарушений или заболеваний, выбранных из группы, включающей аллергические заболевания, заболевания дыхательных путей, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SOJIA), подагра, обыкновенная пузырчатка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, рассеянный склероз, злокачественная миастения, синдром Шегрена, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, хроническая аутоиммунная крапивница, аллергия (атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит), атеросклероз, диабет типа 1, диабет типа 2, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, опосредуемое антителами отторжение трансплантата (AMR), реакция "трансплантат против хозяина", опосредуемое В-клетками сверхострое или острое и хроническое отторжение трансплантата.

Предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются особенно подходящими для предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения, на которые воздействует или которые опосредует иммунная система.

Дозировка

Для указанных выше вариантов применения необходимая дозировка, разумеется меняется в зависимости от пути введения, конкретного подвергающегося лечению патологического состояния и желательного результата. Обычно указывают, что удовлетворительные результаты получаются при системном введении в суточных дозах, равных примерно от 0,02 до 25 мг/(кг массы тела). Показанная суточная доза для более крупных млекопитающих, например, людей, обычно может находиться в диапазоне от примерно 0,2 мг до примерно 2 г, ее удобно вводить, например, в виде разделенных доз до четырех раз в сутки или в форме пролонгированного действия. Подходящие для перорального введения разовые дозы обычно могут содержать примерно от 0,1 до 500 мг активного ингредиента.

Путь введения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить любым обычным путем, в частности, парентерально, например, в виде растворов или суспензий для инъекций, энтерально, например, перорально, например, в виде таблеток или капсул, местно, например, в виде лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в назальной форме, или в виде суппозиторий. Местное нанесение проводят, например, на кожу. Другим путем местного введения является введение в глаза. Фармацевтические композиции, содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, совместно по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, можно приготовить по обычным методикам путем смешивания с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в форме свободного соединения или в форме фармацевтически приемлемой соли. Такие соли или гидраты можно получить обычным образом и они обычно могут обладать активностью такого же порядка, как свободные соединения.

В соответствии с приведенным выше настоящее изобретение также относится к:

(1) Соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве

фармацевтического препарата или для применения в качестве лекарственного средства;

(2) Соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве модулятора JAK, например, для применения при любых конкретных показаниях, указанных выше в настоящем изобретении;

(3) Фармацевтической композиции, например, предназначенной для применения при любых показаниях, указанных выше, включающей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей;

(4) Способу лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, в котором играет роль или участвует модулирование JAK, например, лечения при любом конкретном показании, указанном выше в настоящем изобретении, нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли;

(5) Применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, в котором играет роль или участвует модулирование JAK; например, как указано выше;

6) Применению соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, в котором играет роль или участвует модулирование JAK; например, как указано выше.

Комбинации

Соединения формулы (I) можно вводить в виде единственного активного ингредиента или совместно с вспомогательным средством вместе, например, с другими лекарственными средствами, например, с иммунодепрессивными или иммуномодулирующими средствами или другими противовоспалительными средствами, например, для лечения

или предупреждения острого или хронического отторжения алло- или ксеротрансплантата, или воспалительных или аутоиммунных нарушений, или химиотерапевтическим средством, например, средством, антипролиферативным по отношению к злокачественным клеткам. Например, соединения формулы (I) можно использовать в комбинации с ингибитором кальциневрина, например, циклоспорином А или FK 506; или ингибитором mTOR, например, рапамицином.

В соответствии с приведенным выше настоящее изобретение также относится к:

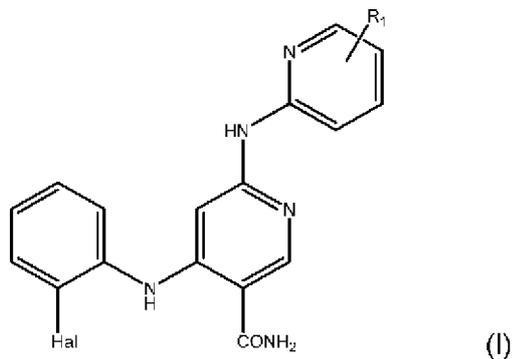
(7) Способу, определенному выше, включающему совместное введение, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества а) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, и б) второе лекарственное вещество, указанное второе лекарственное вещество предназначено, например, для применения при любом из конкретных показаний, указанных выше в настоящем изобретении;

(8) Комбинации, например, набору, содержащему терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, и второе лекарственное вещество, указанное второе лекарственное вещество является, например, таким, как раскрыто выше.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят вместе с другим иммунодепрессивным/иммуномодулирующим средством, противовоспалительным или противоопухолевым средством, например, как раскрыто выше, дозы совместно вводимого лекарственного препарата или средства, разумеется меняются в зависимости от используемого вспомогательного препарата или лекарственного средства или конкретного используемого препарата или лекарственного средства, или подвергающегося лечению патологического состояния и т.п.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;



где

R_1 означает H или C_1-C_6 алкил; и

Hal означает галоген.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Hal означает хлор или фтор.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Hal означает хлор.

4. Соединение по п. 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 означает метил.

5. Соединение по п. 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 означает водород.

6. Соединение по п. 1, 2, 3 или 4, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 означает метил в положении 6 связанного пиридинового кольца.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из

4-((2-хлорфенил)амино)-6-(пиридин-2-иламино)никотинамида; и

4-((2-хлорфенил)амино)-6-((6-метилпиридин-2-ил)амино)никотинамида.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-7 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

9. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более

терапевтически активных вспомогательных средств.

10. Способ модулирования активности JAK у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения одного из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

12. Способ лечения заболевания или патологического состояния у нуждающегося в нем субъекта, в котором играет роль или участвует модулирование JAK, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п. 12, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, включающей аллергические заболевания, заболевания дыхательных путей, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SOJIA), подагра, обыкновенная пузырчатка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, рассеянный склероз, злокачественная миастения, синдром Шегрена, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, хроническая аутоиммунная крапивница, атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит, атеросклероз, диабет типа 1, диабет типа 2, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, панкреатит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, опосредуемое антителами отторжение трансплантата (AMR), реакция "трансплантат против хозяина", опосредуемое В-клетками сверхострое или острое и хроническое отторжение трансплантата.

14. Способ по п. 12, в котором заболеванием или патологическим состоянием является атопический дерматит или псориаз.

По доверенности