

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016123855, 19.11.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.11.2013 СА 2,833,701

(43) Дата публикации заявки: 25.12.2017 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.06.2016(86) Заявка РСТ:
СА 2014/000836 (19.11.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/074135 (28.05.2015)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнёры"

(71) Заявитель(и):

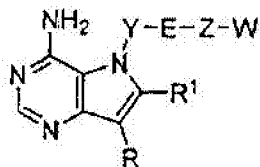
ФАРМАСАЙЕНС ИНК. (СА)

(72) Автор(ы):

**ЛОРАН Ален (СА),
РОУЗ Янник (СА)**(54) **ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, стереоизомер, таутомер, изотоп, пролекарство, комплекс или биологически активный метаболит, где R выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) алкила,
- 3) гетероалкила,
- 4) карбоциклила,
- 5) гетероциклила,
- 6) арила или
- 7) гетероарила,

где алкил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил являются

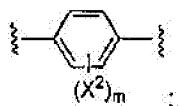
необязательно замещенными;

R выбран из группы, состоящей из:

- 1) водорода,
- 2) алкила,
- 3) гетероалкила,
- 4) карбоциклила,
- 5) гетероциклила или
- 6) галогена,

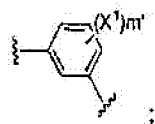
где алкил, гетероалкил, карбоциклил или гетероциклил являются необязательно замещенными;

Y представляет собой



E представляет собой кислород;

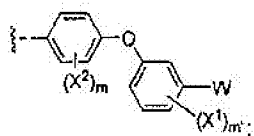
Z представляет собой



W выбран из:

- 1) $-\text{OCH}_2\text{R}^a$ или
- 2) $-\text{CH}_2\text{OR}^a$,

где Y-E-Z-W представляет собой



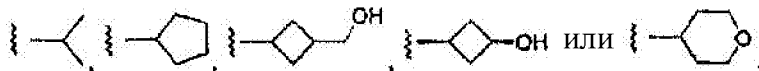
R^2 выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила;

X^1 и X^2 независимо выбраны из водорода или галогена;

m представляет собой целое число от 0 до 4, или

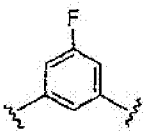
m' представляет собой целое число от 0 до 4.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R выбран из группы, состоящей из:



3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

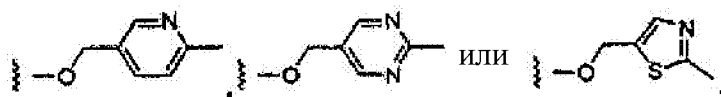
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой



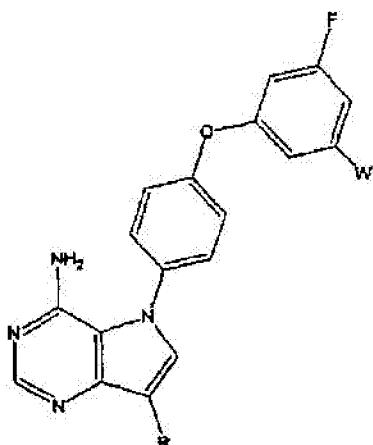
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Y представляет собой



6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W выбран из группы, состоящей из:



7. Соединение Формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сольваты солей, стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, комплексы или биологически активные метаболиты, где R выбран из группы, состоящей из:

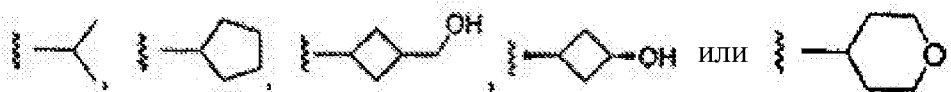
- 1) водорода,
- 2) алкила,
- 3) гетероалкила,
- 4) карбоциклила,
- 5) гетероциклила,
- 6) арила или
- 7) гетероарила,

где алкил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил являются необязательно замещенными; и

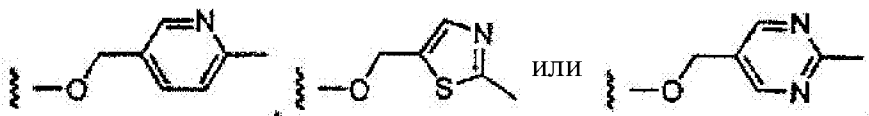
W выбран из группы, состоящей из: $-\text{OCH}_2\text{R}^4$ или $-\text{CH}_2\text{OR}^2$,

где R^2 выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила.

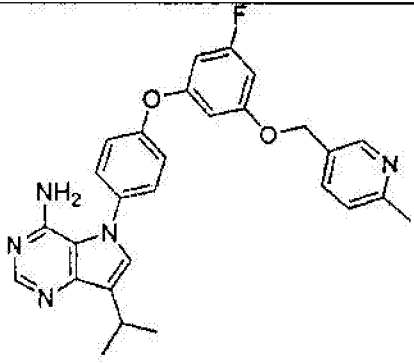
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R представляет собой:

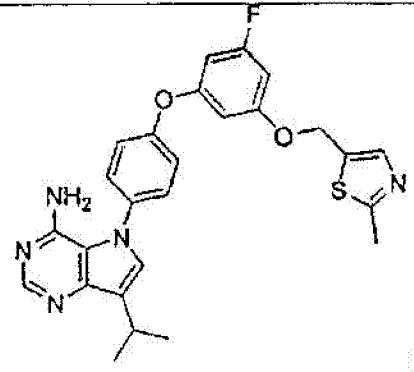
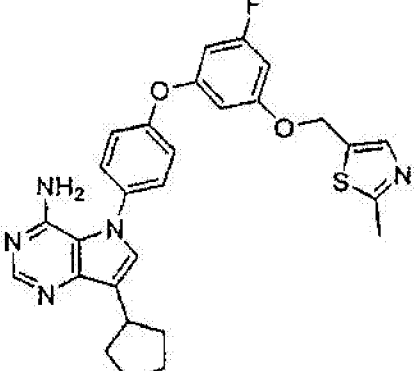
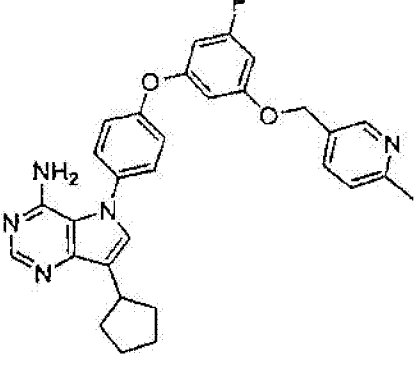
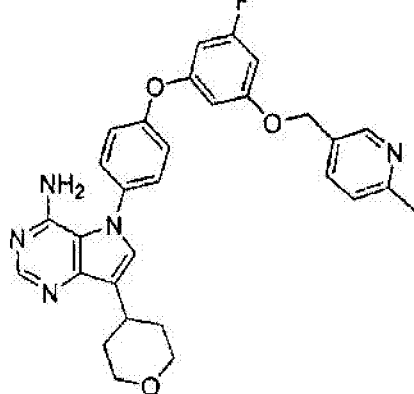


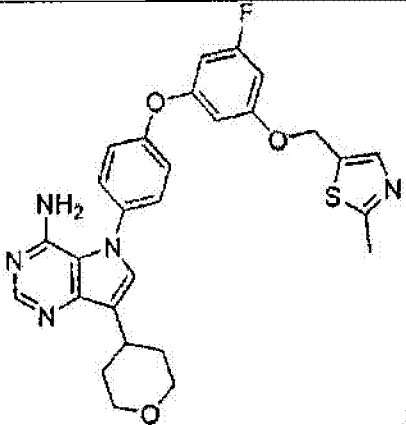
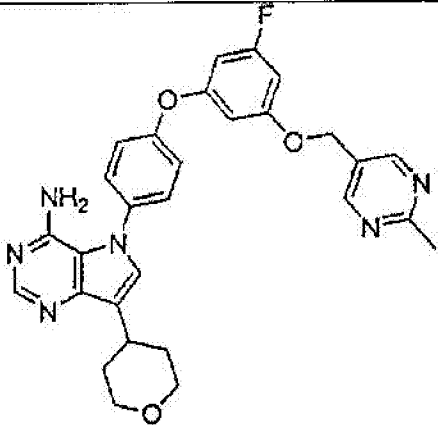
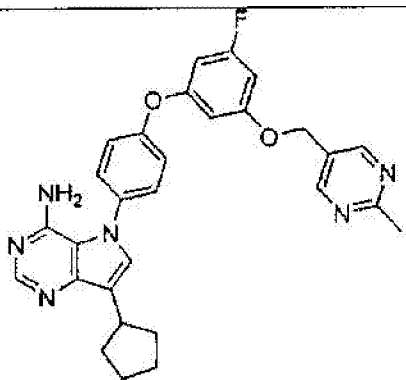
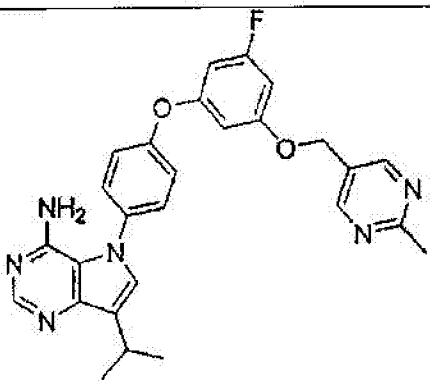
9. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что W представляет собой:

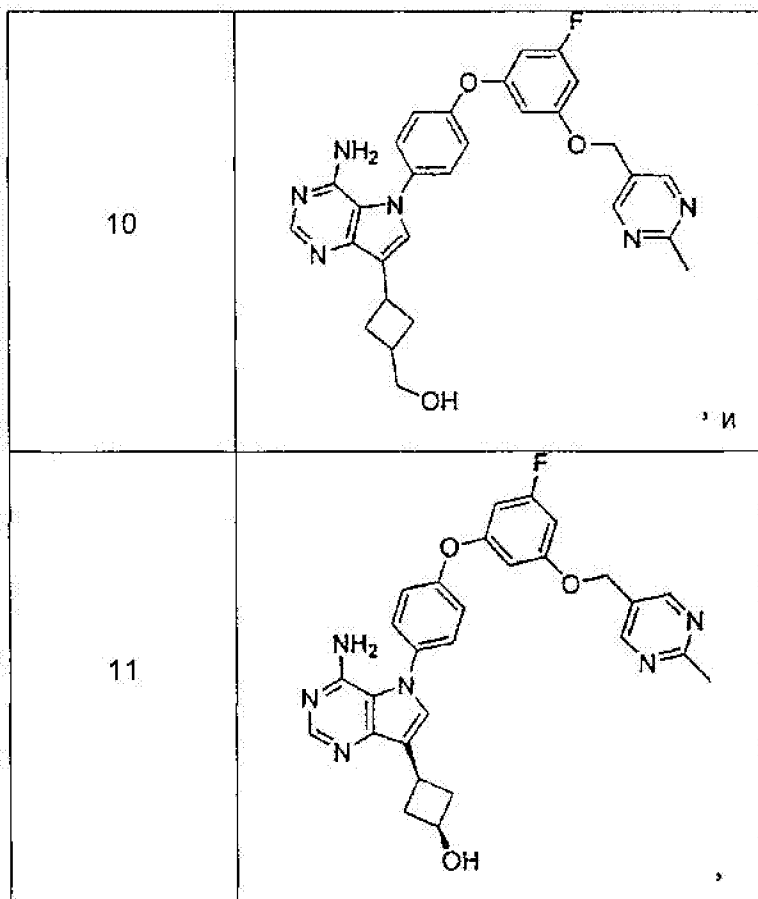


10. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

Соединение	Структура
1	

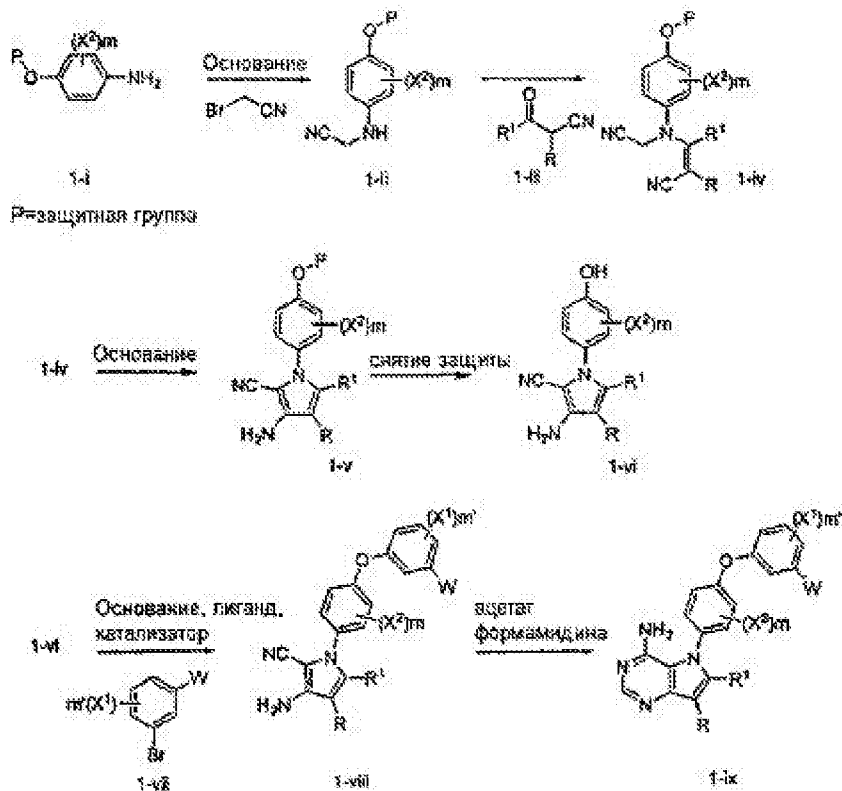
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, стереоизомер, таутомер, изотоп, пролекарство, комплекс или биологически активный метаболит.

11. Способ получения соединения по п. 1, включающий следующие стадии:



, где Р представляет собой защитную группу, R, R¹, X, X¹, m, m' и W являются такими, как определено в п. 1.

12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, стереоизомер, таутомер, изотоп, пролекарство, комплекс или биологически активный метаболит для применения в терапии.

13. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения пролиферативных, воспалительных, инфекционных или аутоиммунных заболеваний.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что пролиферативное заболевание представляет собой рак.

15. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что пролиферативное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное расстройство или патологическое состояние, характеризующееся воспалением или клеточной пролиферацией.

16. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Tec.

17. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Src.

18. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Btk.

19. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения пролиферативного расстройства, заболевания или патологического состояния в комбинации с агентом, выбранным из: модулятора рецептора эстрогена; модулятора рецептора андрогена; модулятора ретиноидного рецептора; цитотоксического агента; антипролиферативного агента, включая адриамицин, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, фторурацил, топотекан, таксол, интерфероны или производные платины; противовоспалительного агента, включая кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1RA, азатиоприн, циклофосфамид или сульфасалазин; ингибитора пренилпротеинтрансферазы; ингибитора редуктазы HMG-CoA; ингибитора протеазы ВИЧ; ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора ангиогенеза, включая сорафениб, сунитиниб, пазопаниб или эверолимус; иммуномодулирующих или иммундепрессивных агентов, включая: циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят-мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн или сульфасалазин; агониста PPAR-γ, включая тиазолидиндионы; агониста PPAR-δ; ингибитора врожденной множественной лекарственной устойчивости; агента для лечения анемии, включая агенты, стимулирующие эритропоэз, витамины или пищевые добавки, содержащие железо; противорвотного агента, включая антагонисты рецептора 5-HT₃, антагонисты дофамина, антагонист рецептора NK1, антагонисты гистаминового рецептора H₁, каннабиноиды, бензодиазепины, антихолинергические агенты или стероиды; агента для лечения нейтропении; иммунологических укрепляющих агентов; ингибиторов протеасом; ингибиторов HDAC; ингибитора химотрипсин-подобной активности в протеасоме; ингибиторов лигазы E3; модулятора иммунной системы, включая интерферон-альфа, бациллу Кальмета-Герена (BCG) или ионизирующее излучение (УФВ), которое может вызывать высвобождение цитокинов, интерлейкинов, TNF или вызывать высвобождение лигандов рецептора смерти, включая TRAIL; модулятора рецепторов смерти TRAIL или агонистов TRAIL, включая гуманизированные антитела HGS-ETR1 или HGS-ETR2; нейротрофических факторов, выбранных из ингибиторов

цетилхолинэстеразы, ингибиторов МАО, интерферонов, противосудорожных агентов, блокаторов ионных каналов или рилузола; антипаркинсонических агентов, включая антихолинергические агенты или дофаминергические агенты, включая дофаминергические предшественники, ингибиторы моноаминоксидазы В, ингибиторы СОМТ или агонисты дофамина рецептора; агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая бета-блокаторы, ингибиторы АСЕ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов или статины; агентов для лечения заболеваний печени, включая кортикостероиды, холестирамин или интерфероны; противовирусных агентов, включая нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы слияния, антагонисты хемокинового рецептора, ингибиторы полимеразы, ингибиторы синтеза вирусных белков, ингибиторы модификации вирусных белков, ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы слияния или проникновения в клетку; агентов для лечения расстройств крови, включая кортикостероиды, противолейкемические агенты или факторы роста; агентов для лечения расстройств иммунодефицита, включая гамма-глобулин, адалимумаб, этарнецепт или инфликсимаб; ингибиторов редуктазы HMG-CoA, включая аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин или питавастатин, или в комбинации, или последовательно с излучением, или по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом.

20. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения пролиферативного расстройства или болезненного состояния в комбинации с агонистом рецептора смерти.

21. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения или предотвращения артрита или иммунной гиперчувствительности.

22. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания.

23. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для лечения или предотвращения воспалительного или инфекционного заболевания.

24. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения для предотвращения или лечения тромбоза, сердечных приступов или инсульта.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-10 для получения фармацевтической композиции для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Tec.

26. Применение соединения по любому из пп. 1-10 для получения фармацевтической композиции для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Src.

27. Применение соединения по любому из пп. 1-10 для получения фармацевтической композиции для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Btk.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, стереоизомер, туатомер, изотоп, пролекарство, комплекс или биологически активный метаболит и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения для модулирования активности киназы у человека или животного субъекта.

30. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния,

опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства тирозинкиназ.

31. Фармацевтическая композиция по п. 28, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция предназначена для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, связанного с членами семейства киназ Src.

32. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, где опосредованное протеинкиназой заболевание связано с ингибированием активности киназы Btk.

33. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства тирозинкиназ.

34. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Src.

35. Фармацевтическая композиция по п. 28 для применения отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения субъекта, страдающего от заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованного протеинкиназой, в котором участвует активность члена семейства киназ Btk.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 28-35 для применения для лечения или предотвращения артрита или иммунной гиперчувствительности.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 28-35 для применения для лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по п. 28 для лечения или предотвращения расстройства или болезненного состояния, характеризующегося воспалением или клеточной пролиферацией.

39. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по п. 28 для ингибирования активности протеинкиназы в клетке или ткани человека или животного.

40. Зонд, содержащий соединение по любому из пп. 1-10 или обнаруживаемую метку, или аффинную метку для указанного соединения.

41. Зонд по п. 40, отличающийся тем, что обнаруживаемая метка выбрана из группы, состоящей из: флуоресцентного фрагмента, хемилюминесцентного фрагмента, парамагнитного контрастного агента, металлохелата, фрагмента, содержащего радиоактивный изотоп, или биотина.