РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2019 102 647**(13) **A**

(51) МПК
A61K 31/519 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2019102647, 29.06.2017**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
01.07.2016 US 62/357,630

(43) Дата публикации заявки: **03.08.2020** Бюл. № **22**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **01.02.2019**

(86) Заявка PCT:
US 2017/040093 (29.06.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2018/005860 (04.01.2018)

Адрес для переписки:
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11

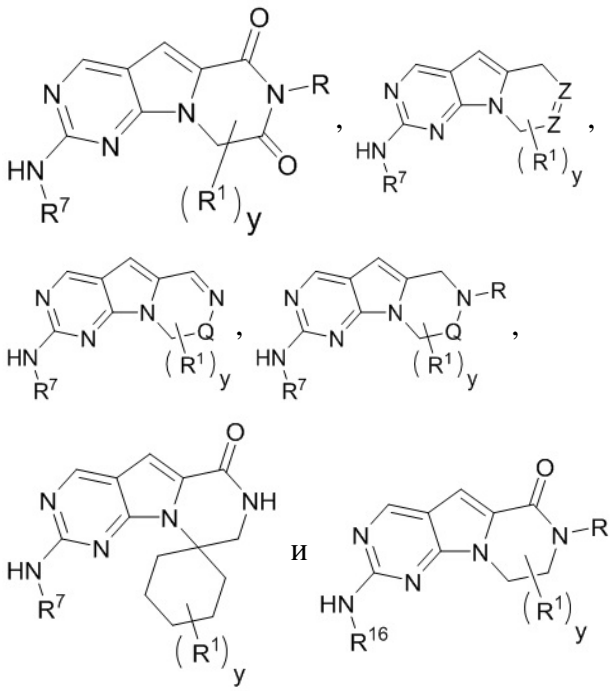
(71) Заявитель(и):
Г1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
СТРАМ, Джей, Коуплэнд (US),
ДЖАНГ, Дэвид (US)

(54) АНТИПРОЛИФЕРАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПИРИМИДИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из:



и

;

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или

RU 2019102647 A

RU 2019102647 A

пролекарство;

где:

y равно 0, 1 или 2;

каждый Z независимо представляет собой CH, CR^9 или N;

Q представляет собой CH_2 или CO;

R представляет собой водород, C_1-C_6-алкил, -(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_8-карбоциклил), -(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_8-гетероциклил), -(C_0-C_2-алкил)(арил), -(C_0-C_2-алкил)(гетероарил), -COOалкил, -COOарилалкил или -COOH;

каждый R^1 независимо представляет собой алкил, арил, циклоалкил или галогеналкил, где каждая из упомянутых алкильных, циклоалкильных и галогеналкильных групп необязательно включает гетероатомы O, N или S вместо углерода в цепи и два R^1 на соседних атомах кольца или на том же атоме кольца, вместе с циклин кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют от 3 до 8-членный цикл;

R^2 представляет собой -(алкилен)$_m$-гетероцикло, -(алкилен)$_m$-гетероарил, -(алкилен)$_m$-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-C(O)-NR^3R^4; -(алкилен)$_m$-C(O)-O-алкил; -(алкилен)$_m$-C(O)-R^5, -(алкилен)$_m$-S(O)n-R^5 или -(алкилен)$_m$-S(O)n-NR^3R^4, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими группами R^x, насколько позволяет валентность, и где две группы R^x, связанные с одним и тем же или соседним атомом, могут необязательно объединяться с образованием кольца;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2;

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, арилалкила или гетероарилалкила; или R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца;

R^5 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, арилалкила или гетероарилалкила;

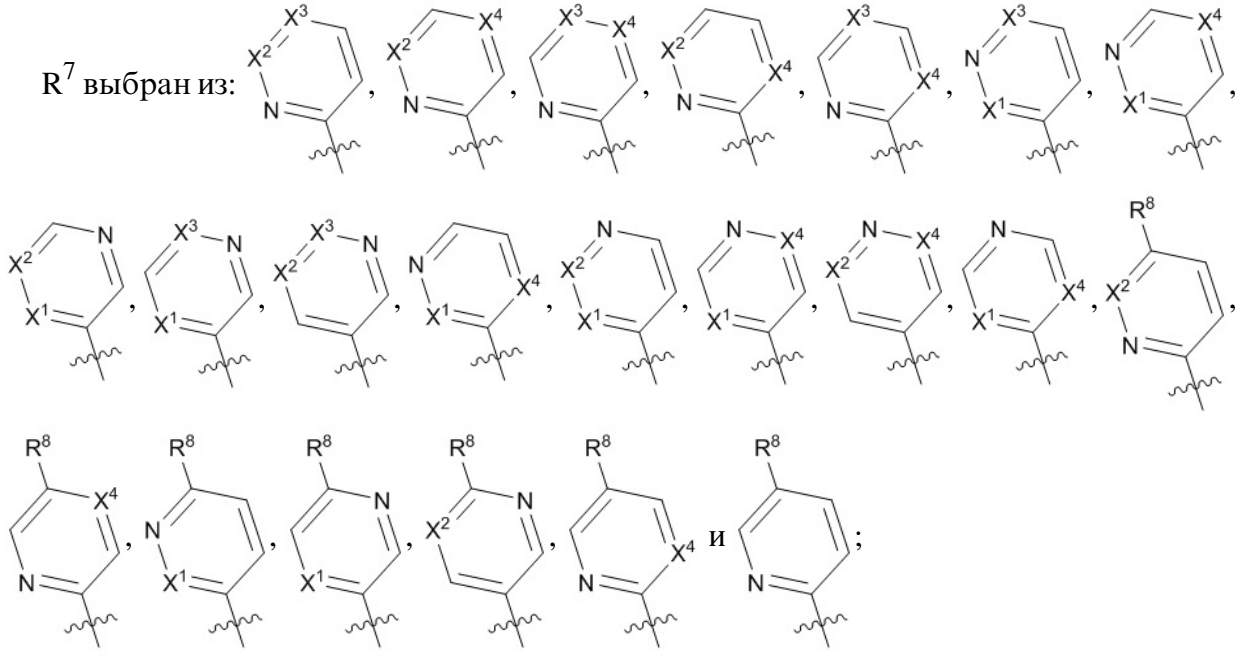
R^x в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, -(алкилен)$_m$-OR^5, -(алкилен)$_m$-O-алкилен-OR^5, -(алкилен)$_m$-S(O)n-R^5, -(алкилен)$_m$-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-CN, -(алкилен)$_m$-C(O)-R^5, -(алкилен)$_m$-C(S)–R^5, -(алкилен)$_m$-C(O)–OR^5, -(алкилен)$_m$-O–C(O)–R^5, -(алкилен)$_m$-C(S)-OR^5, -(алкилен)$_m$-C(O)-(алкилен)$_m$-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-C(S)-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-N(R^3)-C(O)-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-N(R^3)-C(S)-NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-N(R^3)-C(O)-R^5, -(алкилен)$_m$-N(R^3)–-C(S)–R^5, -(алкилен)$_m$O–C(O)–NR^3R^4, -(алкилен)$_m$–O–C(S)–NR^3R^4, -(алкилен)$_m$–SO2–NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-N(R^3)-SO_2-R^5, -(алкилен)$_m$-N(R^3)-SO_2–NR^3R^4, -(алкилен)$_m$-N(R^3)–-C(O)–OR^5), -(алкилен)$_m$-N(R^3)-C(S)-OR^5 или -(алкилен)$_m$-N(R^3)-SO_2-R^5;

R^6 в каждом случае независимо выбран из: водорода, галогена, алкила, алкенила,

RU 2019102647 A

RU 2019102647 A

алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, арилалкила или гетероарилалкила;

R^7 выбран из: 

или R^7 выбран из циклоалкила, гетероцикла и алкила, причем каждая из упомянутых циклоалкильной, гетероциклической и алкильной групп необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, -NHR^{14}, -$NR^{14}R^{15}$, гидроксила, OR^{14}, R^6 и R^2;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из: водорода, алкила, алкенила, алкинила, -C(O)H, -C(O)алкила, -C(S)алкила, арила, -SO_2-алкила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила.

X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой N или CR^8, где по меньшей мере один из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет собой CR^8;

R^8 независимо выбран в каждом случае из: R^6 и R^2, причем один R^8 представляет собой R^2;

R^9 выбран из: -C(O)H, -C(O)алкила, -C(S)алкила, алкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила; и

R^{16} выбран из циклоалкила, гетероцикла и алкила, причем каждая из упомянутых циклоалкильной, гетероциклической и алкильной групп необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, -NHR^{14}, -$NR^{14}R^{15}$, гидроксила, OR^{14}, R^6 и R^2;

2. Соединение по п. 1, в котором у равно 0.

3. Соединение по п. 1, в котором у равно 1.

4. Соединение по п. 1, в котором у равно 2.

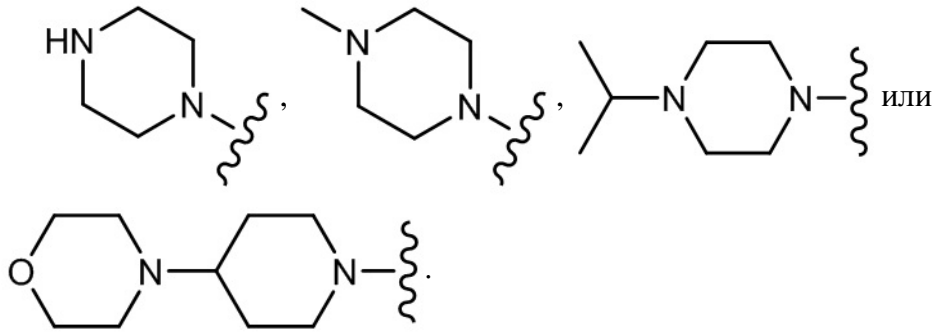
5. Соединение по п. 4, в котором две группы R^1 на соседних атомах кольца или на одном и том же кольцевом атоме, вместе с атомом (атомами) кольца, к которому они присоединены, необязательно образуют от 3 до 8-членный цикл.

6. Соединение по п. 5, в котором от 3 до 8-членный цикл представляет собой 6-членный цикл.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором R^2 представляет собой;

RU 2019102647 A

RU 2019102647 A



8. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^2 представляет собой гетероциклическую группу, необязательно независимо замещенную одной или несколькими группами R^x, насколько позволяет валентность.

9. Соединение по п. 8, где R^x в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикло, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила, -$(алкилен)_m$-NR^3R^4, -$(алкилен)_m$-OR^5 и гетероциклоалкила.

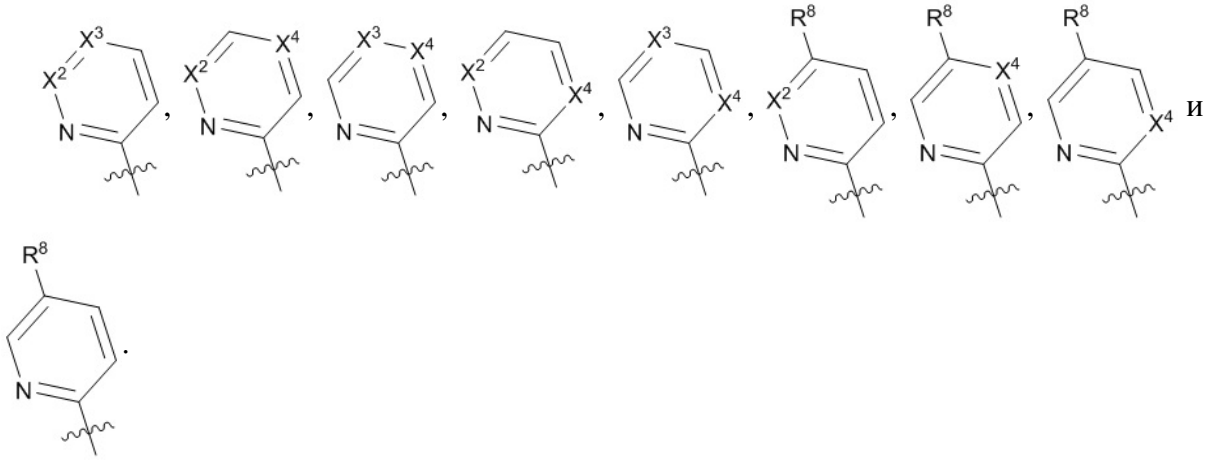
10. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором m равно 0.

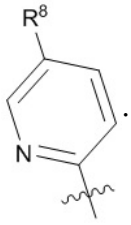
11. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором n равно 0.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором R^3 и R^4 представляют собой водород.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, в котором R^5 представляет собой алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором R^7 выбран из:



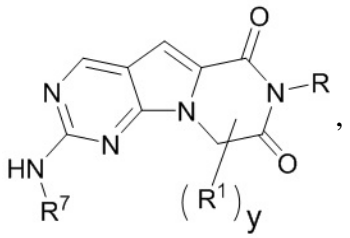
15. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором R^7 представляет собой .

16. Соединение по п. 15, в котором R^2 представляет собой гетероциклическую группу, необязательно независимо замещенную одной группой R^x, насколько позволяет валентность.

17. Соединение по п. 1 формулы:

RU 2019102647 A

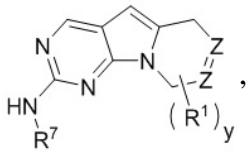
RU 2019102647 A



или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

18. Соединение по п. 17, в котором R представляет собой водород.

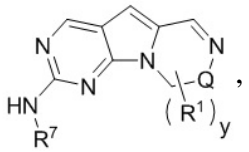
19. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

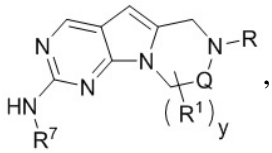
20. Соединение по п. 19, в котором один Z представляет собой CH, а другой представляет собой N.

21. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

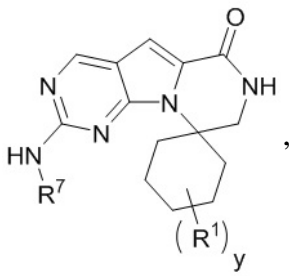
22. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

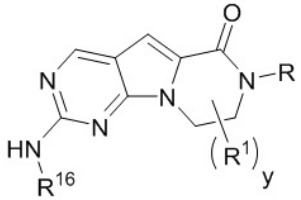
23. Соединение по п. 22, в котором R представляет собой водород.

24. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

25. Соединение по п. 1 формулы:



RU 2019102647 A

RU 2019102647 A

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

26. Соединение по п. 25, в котором R представляет собой водород.

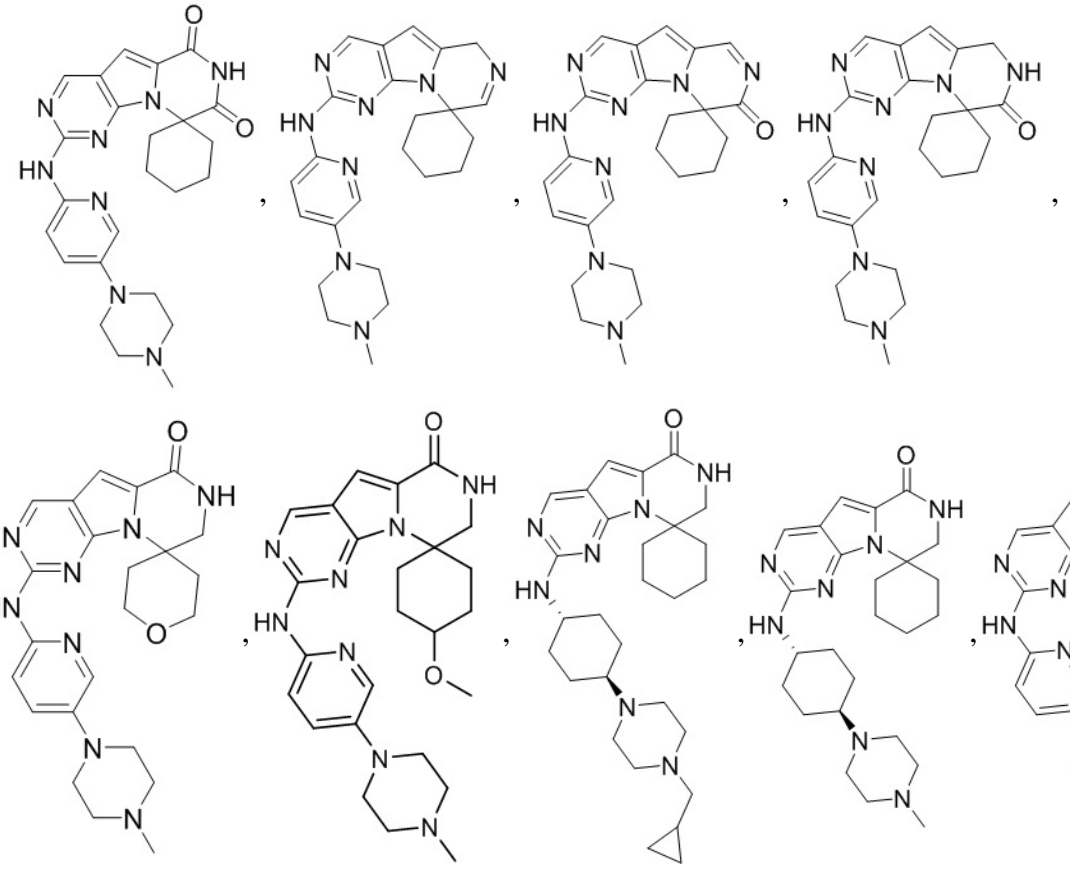
27. Соединение по п. 26, в котором R^{16} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из амино, -NHR^{14}, -$NR^{14}R^{15}$, гидроксила, OR^{14}, R^6 и R^2.

28. Соединение по п. 26, в котором R^{16} представляет собой циклоалкил, замещенный заместителем, выбранным из R^2.

29. Соединение по п. 27 или 28, в котором R^2 представляет собой гетероциклическую группу, необязательно независимо замещенную одной или несколькими группами R^x, как разрешено валентностью.

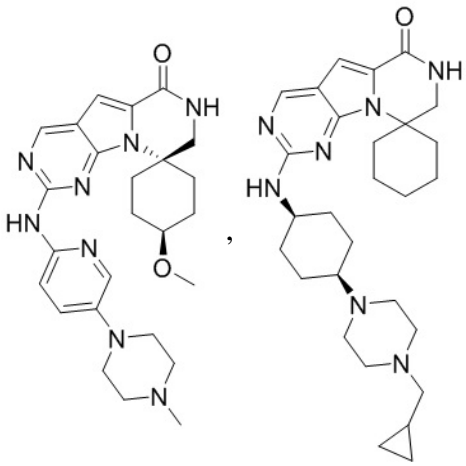
30. Соединение по п. 29, в котором по меньшей мере один R^x представляет собой гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкил.

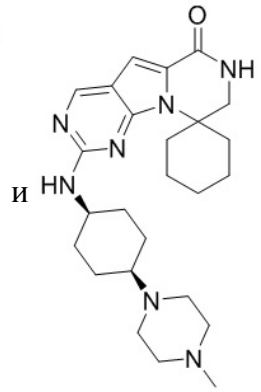
31. Соединение, выбранное из:



RU 2019102647 A

RU 2019102647 A



и

;

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопное производное или пролекарство.

32. Способ лечения аномальной клеточной пролиферации, включающий введение нуждающемуся в этом хозяину эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

33. Способ по п. 32, в котором хозяин является человеком.

34. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

35. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

36. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

37. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой опухоль.

38. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой рак.

39. Способ по п. 32 или 33, в котором нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

40. Способ уменьшения влияния химиотерапии на здоровые клетки у человека, которого лечат от рака или аномальной пролиферации клеток, в котором упомянутыми здоровыми клетками являются гематопоэтические стволовые клетки или гематопоэтические клетки-предшественники, причем данный способ включает введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

RU 2019102647 A

RU 2019102647 A