

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018118216, 30.01.2013

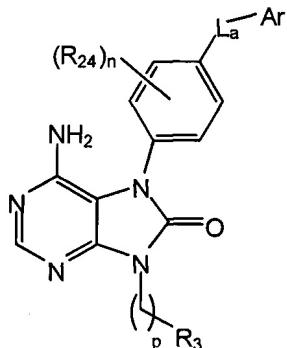
Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.04.2012 US 61/637,765;
30.04.2012 US 13/460,524;
31.01.2012 US 61/593,146(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2014134141 20.08.2014(43) Дата публикации заявки: 05.03.2019 Бюл. №
07Адрес для переписки:
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11(71) Заявитель(и):
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭлЭлСи (US)(72) Автор(ы):
ВАН Лунчэн (US),
ФРАЙ Лия Линн (US),
ЯНЬ Шуньци (US)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПУРИНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



Формула (I);

где

L_a означает связь, -CH₂-; -CH(OH)-; -C(O)-; -CH₂O-; -OCH₂-; -SCH₂-; -CH₂S-; -N(R₂₁)-; -N(R₂₁)C(O)-; -C(O)N(R₂₁)-; -N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R₂₁)S(O)₂- или -S(O)₂N(R₂₁)-;

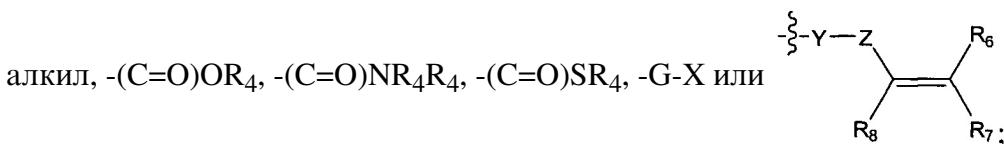
Ar означает замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R₃ означает необязательно замещенный C₃-C₆ алкил, замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -(C=O)C₁-C₆

RU 2018118216 A

RU 2018118216 A

R U
2 0 1 8 1 1 8 2 1 6 ▾



G означает необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

X означает необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-OR_4$, $-SR_4$ или $-NR_4R_4$;

R₄, в каждом случае независимо, означает H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₂-C₆ гетероциклоалкил;

Y означает необязательно замещенную группу, выбранную из алкила, гетероалкила, циклоалкила, арила и гетероарила;

Z означает C(=O), OC(=O), N(R₂₁)C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x или N(R₂₁)S(=O)_x, где x означает 1 или 2;

R₂₄, в каждом случае независимо, означает галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₁, -N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂), -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -OC(=O)R₂₃, -CO₂R₂₁, -N(R₂₁)(R₂₂), -C(=O)N(R₂₁)(R₂₂), N(R₂₁)C(=O)R₂₃, -N(R₂₁)C(=O)OR₂₂, -N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂), замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алcoxи, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил;

R₂₁ R₂₂, каждый независимо, означают H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

R₂₃, в каждом случае независимо, означает замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

п означает 0-4;

р означает 0-2;

R₆ означает H или L-J-W;

R₇ и **R₈**, независимо, означают H или L-J-W; или R₇ и R₈ вместе образуют связь;

L и **J**, каждый независимо, означают связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арилен, замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарилен, -CO-, -O- или -S-;

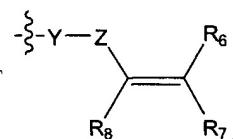
W означает H, галоген, -CN или NR₂₅R₂₆;

R₂₅ и **R₂₆**, каждый независимо, означают H, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил; или R₂₅ и R₂₆ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором L_a означает -O- или -OCH₂-.

3. Соединение по п. 2, в котором Ar означает фенил.



4. Соединение по п. 3, в котором R₃ означает

5. Соединение по п. 4, в котором Z означает C(=O), NHC(=O), N(CH₃)C(=O) или S(=O)₂.

6. Соединение по п. 5, в котором R₆, R₇ и R₈ означают H.

7. Соединение по п. 5, в котором R₆ означает H; R₈ означает -CN; и R₇ означает L-J-W.

8. Соединение по п. 7, в котором R₇ означает C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₂ арил или C₃-C₁₂ гетероарил.

9. Соединение по п. 8, в котором R₇ означает циклопропил или фенил.

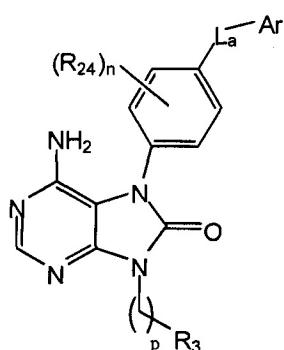
10. Соединение по п. 5, в котором R₆ и R₈ означают H; и R₇ означает L-J-W.

11. Соединение по п. 10, в котором L означает связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен или замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен; и J означает связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арилен или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарилен.

12. Соединение по п. 11, в котором L означает связь; J означает -CH₂-; и W означает NR₂₅R₂₆.

13. Соединение по п. 12, в котором R₂₅ означает H, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил; и R₂₆ означает замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил.

14. Соединение, имеющее структуру формулы (II):



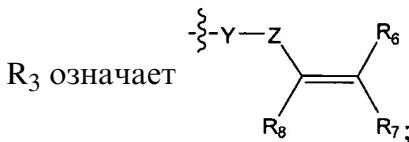
Формула (II);

где:

L_a означает связь, -CH₂-; -CH(OH)-; -C(O)-; -CH₂O-; -OCH₂-; -SCH₂-; -CH₂S-; -N(R₂₁)-; -N(R₂₁)C(O)-; -C(O)N(R₂₁)-; -N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R₂₁)S(O)₂- или -S(O)₂N(R₂₁)-;

Ar означает замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный

или незамещенный гетероарил;



Y означает необязательно замещенный гетероциклоалкил;

Z означает $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$ или $\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_x$, где x означает 1 или 2;

R_{24} , в каждом случае независимо, означает галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_{21}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$, $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$, $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкоокси, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил;

$\text{R}_{21}\text{R}_{22}$, каждый независимо, означают H , замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил;

R_{23} , в каждом случае независимо, означает замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил;

n означает 0-4;

p означает 0-2;

R_6 и R_8 , независимо, означают H или L-J ; и R_7 означает T-W ; или

R_6 и R_7 , независимо, означают H или L-J ; и R_8 означает T-W ; или

R_7 и R_8 , независимо, означают H или L-J ; и R_6 означает T-W ; или

R_7 и R_8 , совместно, образуют связь; и R_6 означает T-W ;

L означает связь, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_7$ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероарилен, $-\text{CO-}$, $-\text{O-}$ или $-\text{S-}$;

J означает замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_7$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арил, $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$ или замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероарил;

T означает связь, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_7$ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилен, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероарилен или $-\text{S-}$;

W означает $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$, $-\text{CN}$, замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, или замещенный или незамещенный С-связанный $\text{C}_2\text{-C}_7$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арил или замещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероарил;

R_{25} означает H , замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный или

незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил;

R_{26} означает замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил;

R_{27} и R_{28} , каждый независимо, означают H , замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил; или R_{27} и R_{28} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо; или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 14, в котором L_a означает $-O-$.

16. Соединение по п. 15, в котором Ar означает фенил.

17. Соединение по п. 16, в котором Z означает $C(=O)$, $NHC(=O)$, $N(CH_3)C(=O)$ или $S(=O)_2$.

18. Соединение по п. 17, в котором R_6 означает H ; R_8 означает $-CN$; и R_7 означает $L-J$.

19. Соединение по п. 18, в котором R_7 означает C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_{12} гетероарил.

20. Соединение по п. 19, в котором R_7 означает циклопропил или фенил.

21. Соединение по п. 17, в котором R_6 и R_8 означают H ; и R_7 означает $T-W$.

22. Соединение по п. 21, в котором T означает связь, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен.

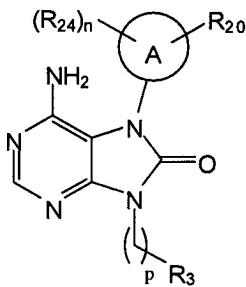
23. Соединение по п. 22, в котором T означает $-CH_2-$; и W означает $NR_{25}R_{26}$.

24. Соединение по п. 23, в котором R_{25} означает H , замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил; и R_{26} означает замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил.

25. Соединение по п. 24, в котором R_{25} означает $-CH_3$; и R_{26} означает замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

26. Соединение, имеющее структуру формулы (III):

R U 2018118216 A



Формула (III);

где

A означает арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R₂₀ означает H, галоген, -CN, -CF₃, -NO₂, -OH, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, -N(R₂₁)C(=O)R₂₃, -C(=O)N(R₂₁)(R₂₂), -O-(C₁-C₆алкил), -O-алкилен-OR₂₁, -CO₂H, -O-алкилен-CO₂H, -O-алкилен-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂) или -N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

R₂₁, в каждом случае независимо, означает H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

R₂₂, в каждом случае независимо, означает H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

R₂₃, в каждом случае независимо, означает замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

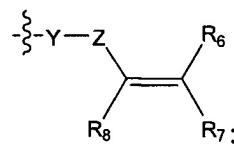
R₂₄, в каждом случае независимо, означает галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₁, -N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂), -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -OC(=O)R₂₃, -CO₂R₂₁, -N(R₂₁)(R₂₂), -C(=O)N(R₂₁)(R₂₂), N(R₂₁)C(=O)R₂₃, -N(R₂₁)C(=O)OR₂₂, -N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂), замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алcoxи, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил;

р означает 0-2;

п означает 0-4;

R₃ означает необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -(C=O)C₁-C₆ алкил, -(C=O)OR₄, -(C=O)

NR₄R₄, -(C=O)SR₄, -G-X, или



G означает необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

X означает необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -OR₄, -SR₄ или -NR₄R₄;

R⁴, в каждом случае независимо, означает H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ гетероалкил, C₃-C₆ циклоалкил или C₂-C₆ гетероциклоалкил;

Y означает необязательно замещенную группу, выбранную из алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

Z означает C(=O), OC(=O), N(R₂₁)C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x или N(R₂₁)S(=O)_x, где x означает 1 или 2;

R_6 означает H или L-J-W;

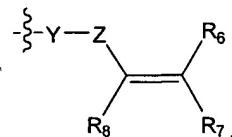
R_7 и R_8 , независимо, означают H или L-J-W; или R_7 и R_8 совместно образуют связь; L и J, каждый независимо, означают связь, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарилен, -CO-, -O- или -S-;

W означает H, -CN или $NR_{25}R_{26}$;

R_{25} и R_{26} , каждый независимо, означают H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил; или R_{25} и R_{26} совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п. 26, в котором A означает фенил.



28. Соединение по п. 27, в котором R_3 означает

29. Соединение по п. 28, в котором Z означает $C(=O)$, $NHC(=O)$, $N(CH_3)C(=O)$ или $S(=O)_2$.

30. Соединение по п. 29, в котором R_6 , R_7 и R_8 означают H.

31. Соединение по п. 29, в котором R_6 означает H; R_8 означает -CN; и R_7 означает L-J-W.

32. Соединение по п. 31, в котором R_7 означает C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_{12} гетероарил.

33. Соединение по п. 32, в котором R_7 означает циклопропил или фенил.

34. Соединение по п. 29, в котором R_6 и R_8 означают H; и R_7 означает L-J-W.

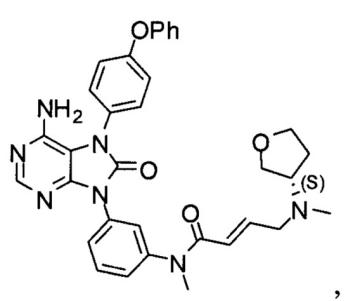
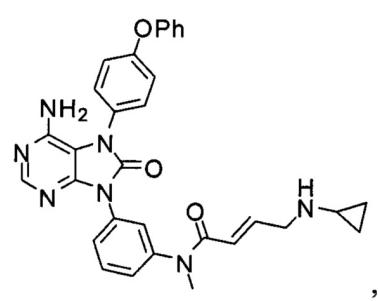
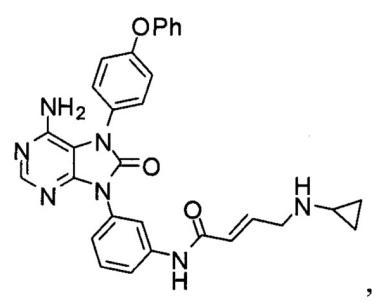
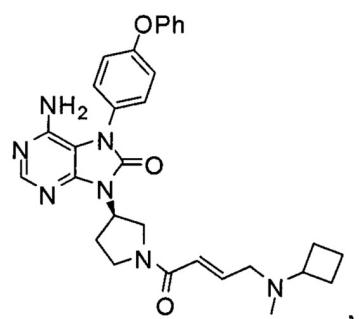
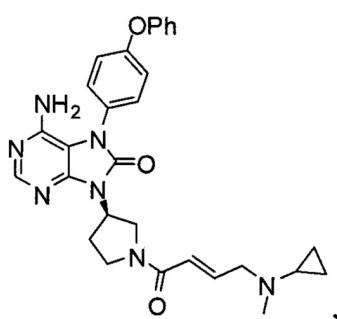
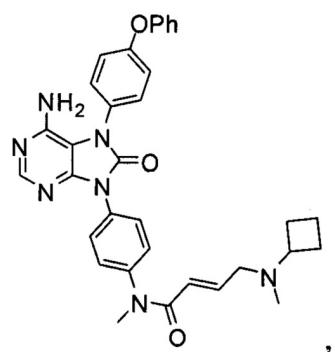
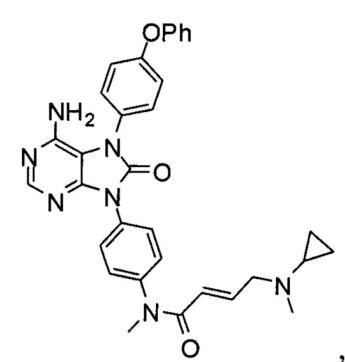
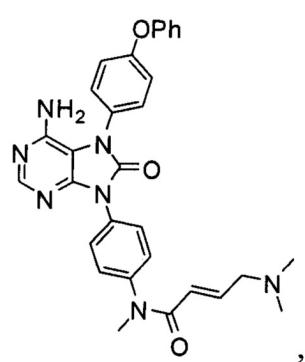
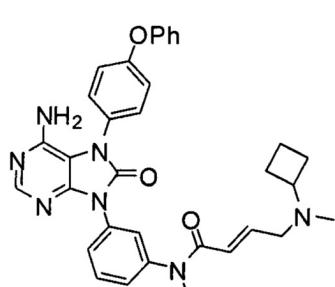
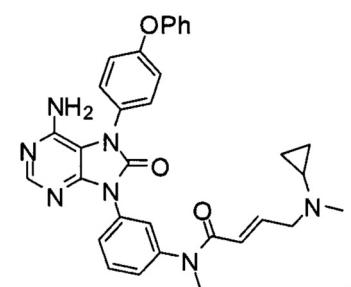
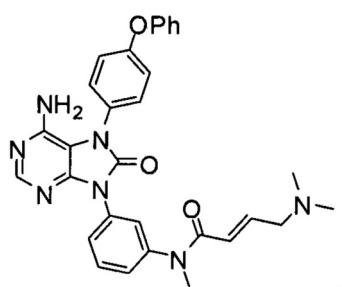
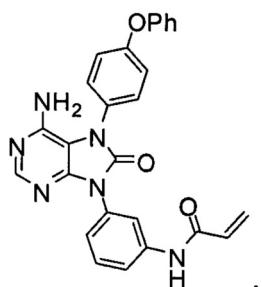
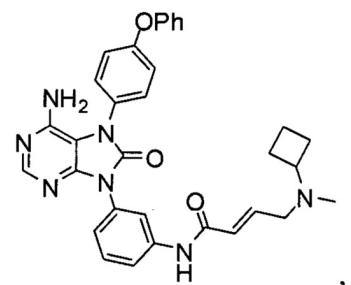
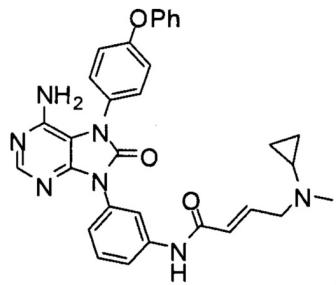
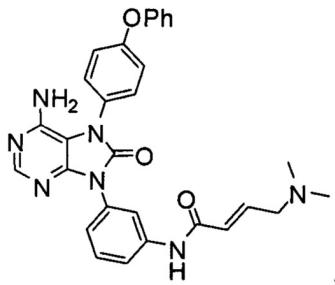
35. Соединение по п. 34, в котором L означает связь, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен; и J означает связь, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арилен или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарилен.

36. Соединение по п. 35, в котором L означает связь; J означает $-CH_2-$; и W означает $NR_{25}R_{26}$.

37. Соединение по п. 36, в котором R_{25} означает H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил; и R_{26} означает замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{12} арил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{12} гетероарил.

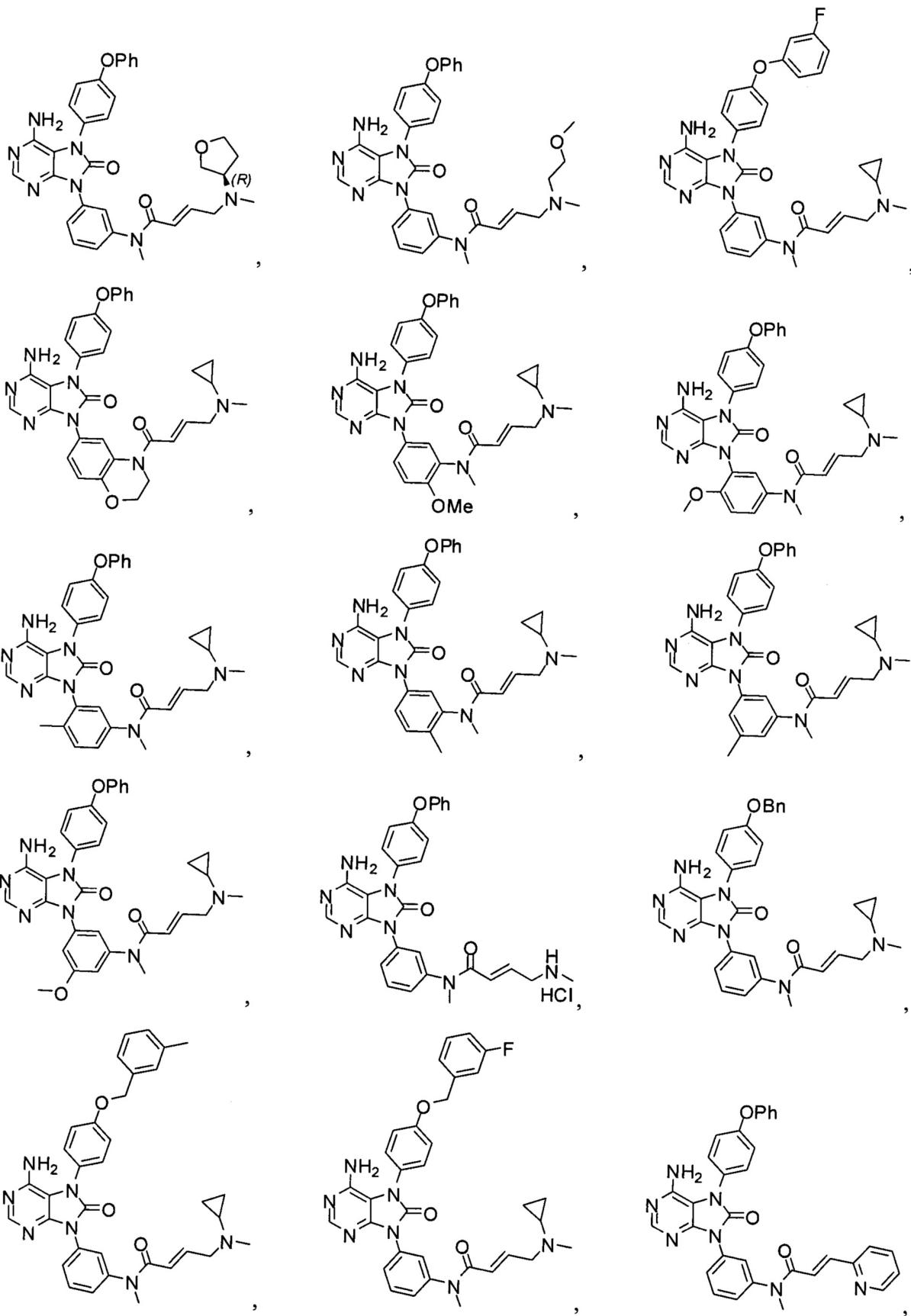
38. Соединение по п. 37, в котором R₂₀ означает H, галоген, -CN, -CF₃ или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

39. Соединение, имеющее структуру:



R U 2018118216 A

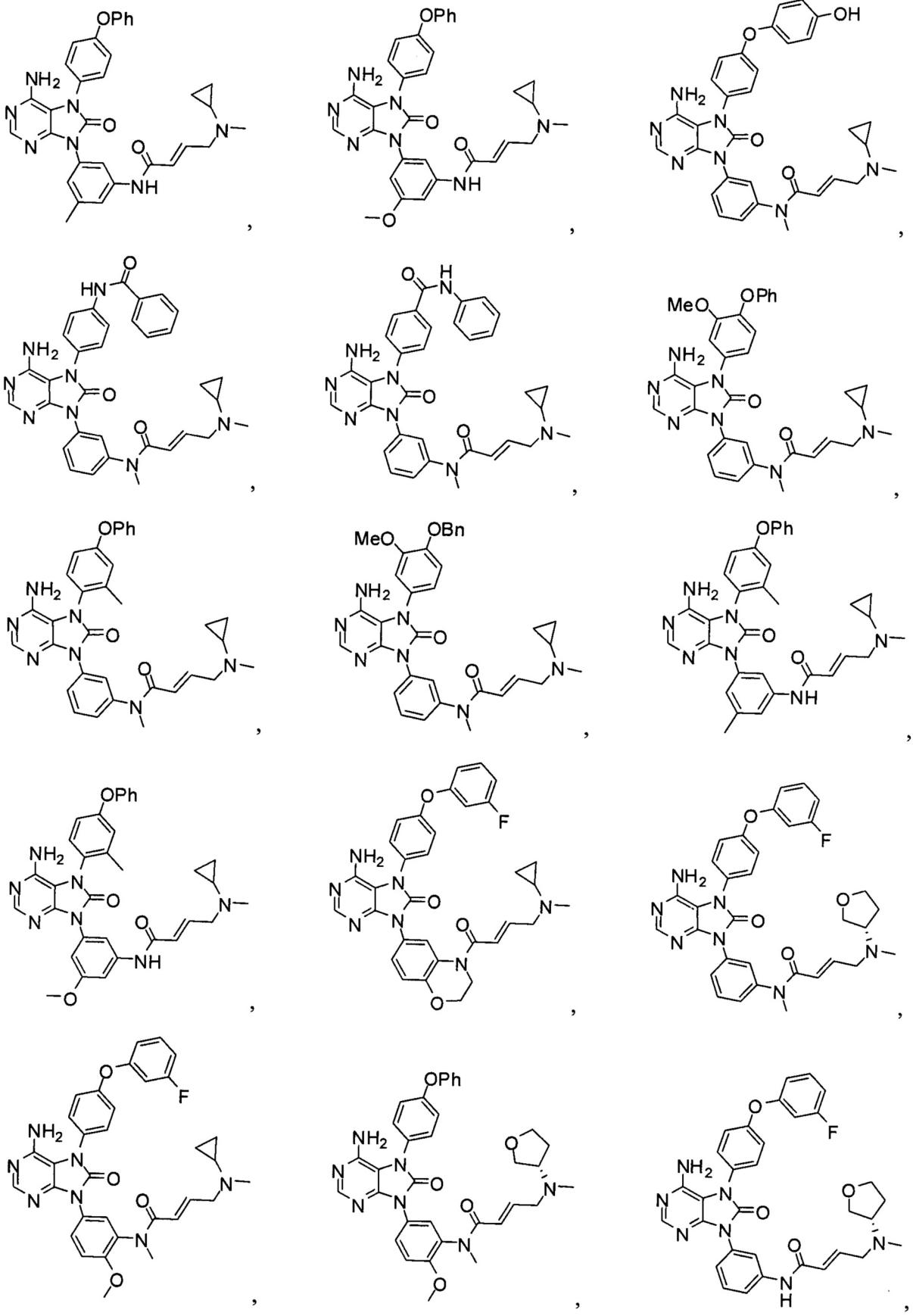
R U 2018118216 A

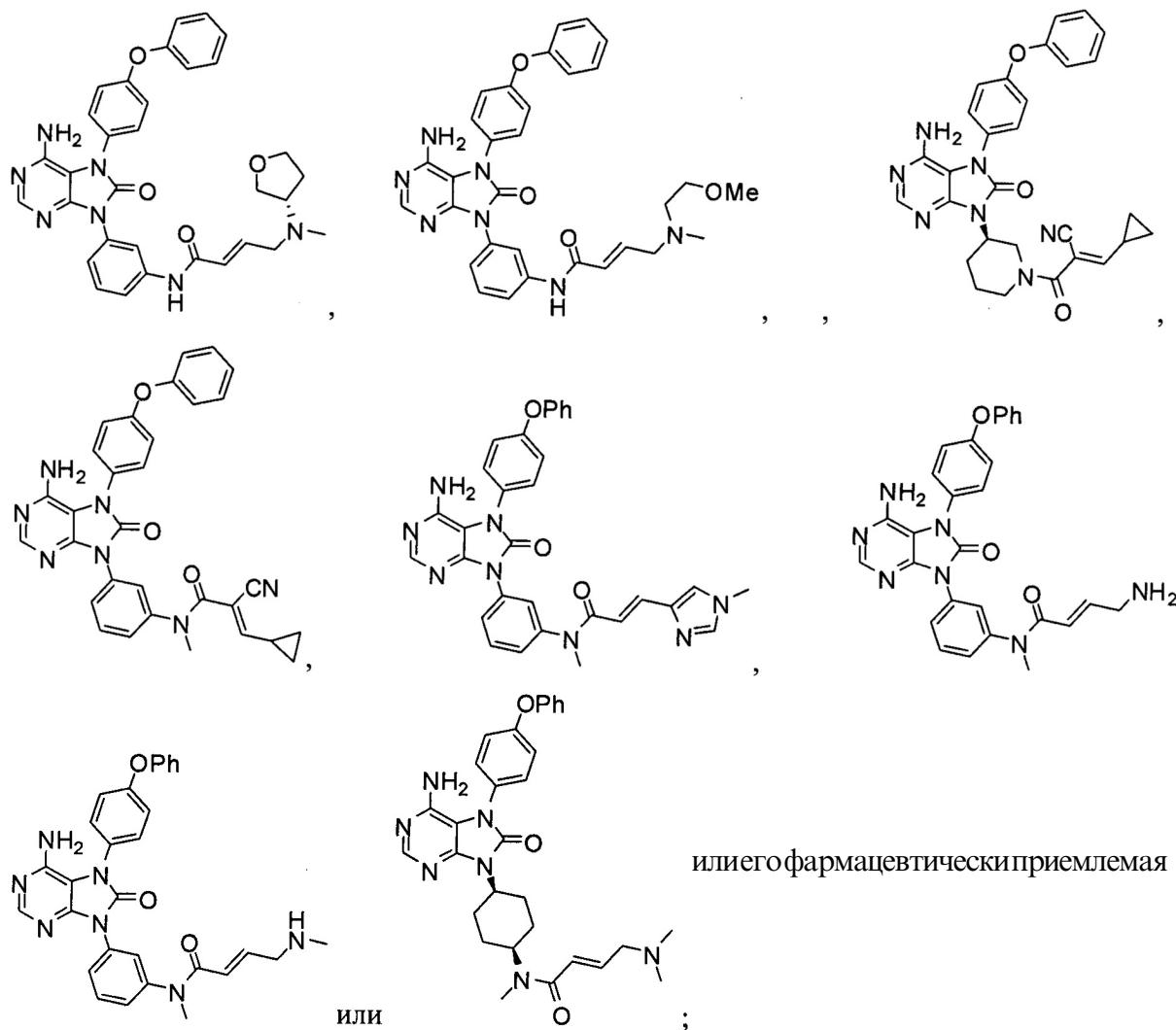


R U 2018118216 A

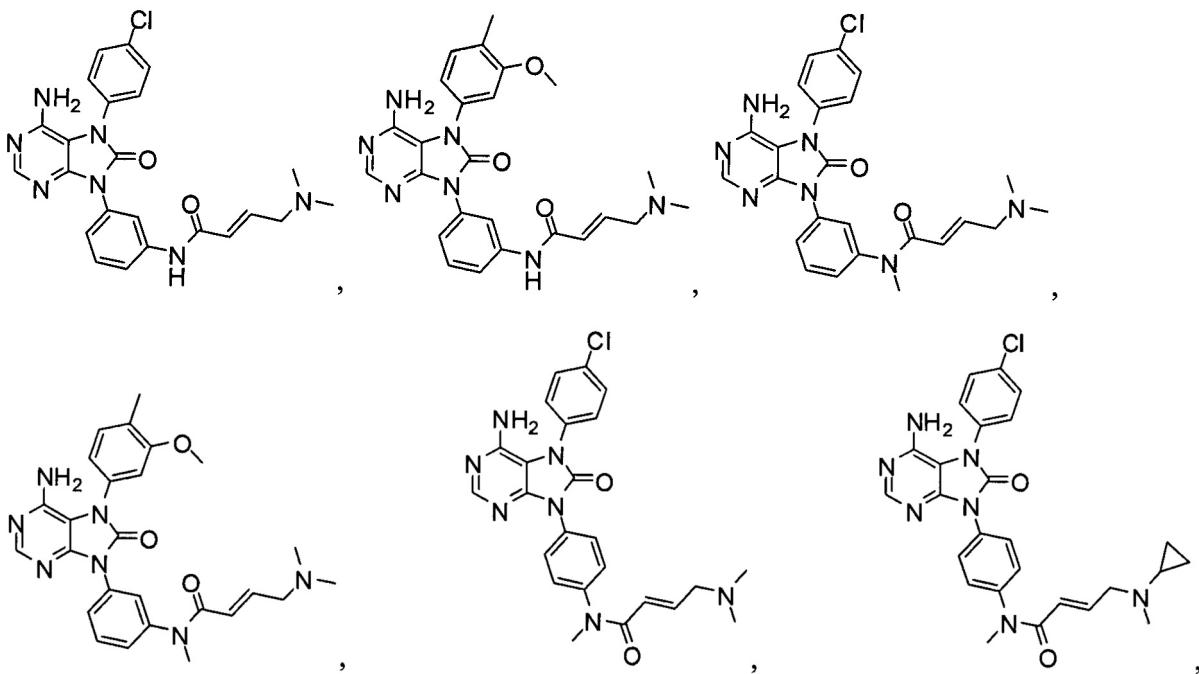
A

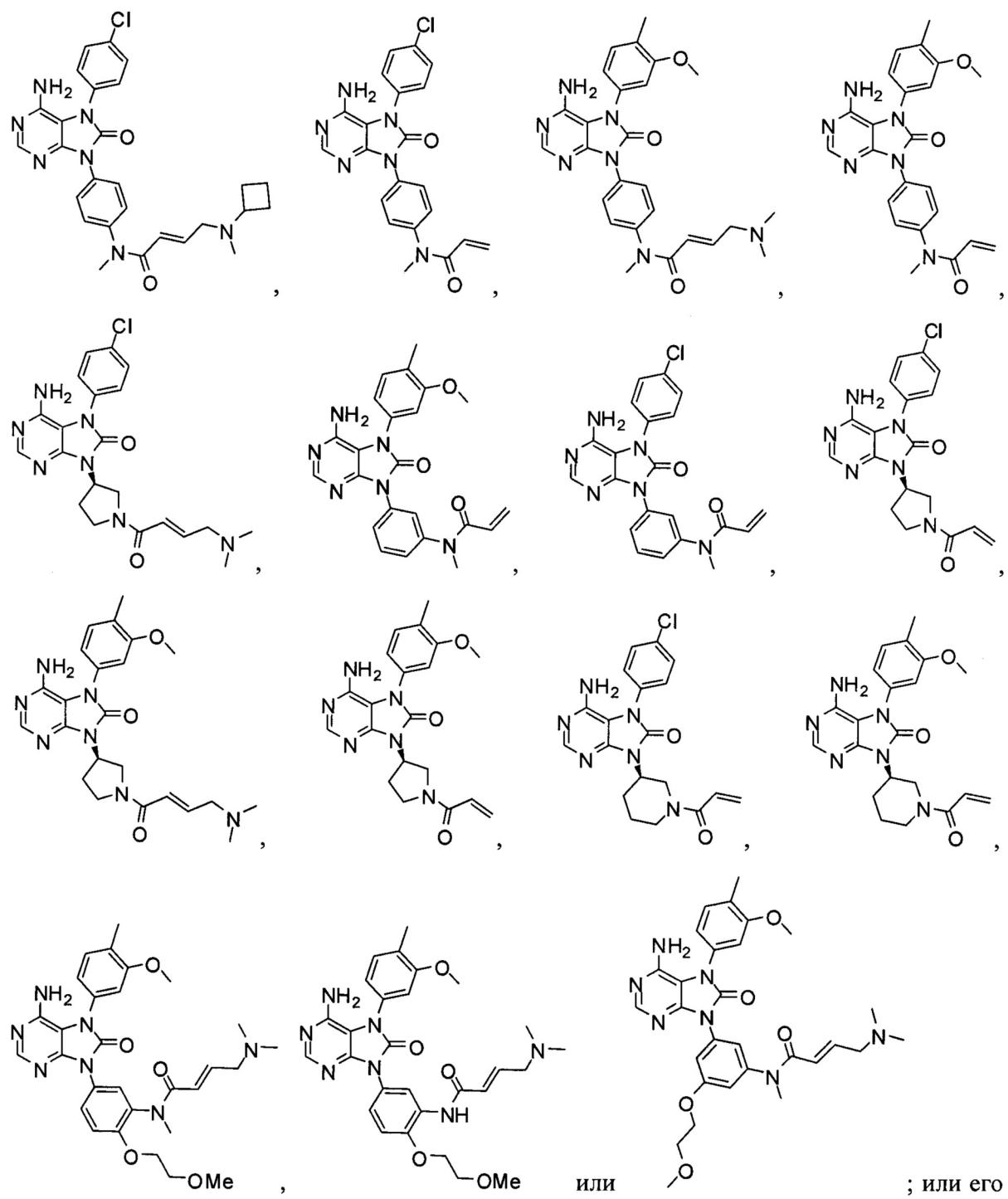
R U 2018118216 A





40. Соединение, имеющее структуру:





или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата, фармацевтически приемлемого пролекарства и фармацевтически приемлемый эксципиент.