

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. №
07

Адрес для переписки:

119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11

(71) Заявитель(и):

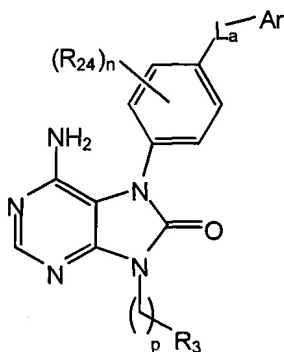
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

ВАН Лунчэн (US),**ФРАЙ Лия Линн (US),****ЯНЬ Шуныци (US)**(54) **СОЕДИНЕНИЯ ПУРИНОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



Формула (I);

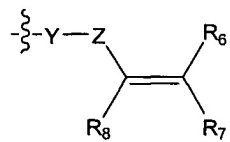
где

L_a означает связь, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-N(R_{21})-$, $-N(R_{21})C(O)-$, $-C(O)N(R_{21})-$, $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R_{21})S(O)_2-$ или $-S(O)_2N(R_{21})-$;

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

R_3 означает необязательно замещенный C_3-C_6 алкил, замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-(C=O)C_1-C_6$

алкил, $-(C=O)OR_4$, $-(C=O)NR_4R_4$, $-(C=O)SR_4$, $-G-X$ или



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 $-NR_4R_4$;

R_4 , в каждом случае независимо, означает H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_2-C_6 гетероциклоалкил;

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

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

R_{24} , в каждом случае независимо, означает галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{21}$, $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{21}$, $-N(R_{21})(R_{22})$, $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$, $N(R_{21})C(=O)R_{23}$, $-N(R_{21})C(=O)OR_{22}$, $-N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил;

R_{21} R_{22} , каждый независимо, означают H, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил;

R_{23} , в каждом случае независимо, означает замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил;

n означает 0-4;

p означает 0-2;

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 вместе 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} гетероарил, $-CO-$, $-O-$ или $-S-$;

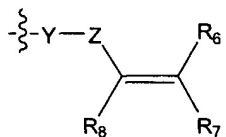
W означает H, галоген, $-CN$ или $NR_{25}R_{26}$;

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} 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 $-OCH_2-$.

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

4. Соединение по п. 3, в котором R_3 означает



5. Соединение по п. 4, в котором Z означает $C(=O)$, $NHC(=O)$, $N(CH_3)C(=O)$ или $S(=O)_2$.

6. Соединение по п. 5, в котором R_6 , R_7 и R_8 означают H .

7. Соединение по п. 5, в котором R_6 означает H ; R_8 означает $-CN$; и R_7 означает $L-J-W$.

8. Соединение по п. 7, в котором R_7 означает C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{12} арил или C_3-C_{12} гетероарил.

9. Соединение по п. 8, в котором R_7 означает циклопропил или фенил.

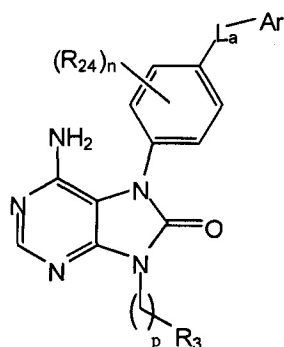
10. Соединение по п. 5, в котором R_6 и R_8 означают H ; и R_7 означает $L-J-W$.

11. Соединение по п. 10, 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} гетероарил.

12. Соединение по п. 11, в котором L означает связь; J означает $-CH_2-$; и W означает $NR_{25}R_{26}$.

13. Соединение по п. 12, 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.

14. Соединение, имеющее структуру формулы (II):



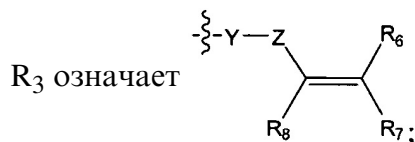
Формула (II);

где:

L_a означает связь, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-N(R_{21})-$, $-N(R_{21})C(O)-$, $-C(O)N(R_{21})-$, $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R_{21})S(O)_2-$ или $-S(O)_2N(R_{21})-$;

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 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 алкокси, 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;

n означает 0-4;

p означает 0-2;

R₆ и R₈, независимо, означают H или L-J; и R₇ означает T-W; или

R₆ и R₇, независимо, означают H или L-J; и R₈ означает T-W; или

R₇ и R₈, независимо, означают H или L-J; и R₆ означает T-W; или

R₇ и R₈, совместно, образуют связь; и R₆ означает T-W;

L 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, замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарилен, -CO-, -O- или -S-;

J 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, NR₂₇R₂₈ или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил;

T 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, замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарилен или -S-;

W означает NR₂₅R₂₆, -CN, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, или замещенный или незамещенный C-связанный C₂-C₇ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил;

R₂₅ означает H, замещенный или незамещенный C₁-C₆ 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.

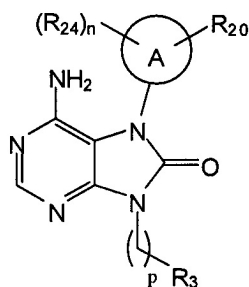
22. Соединение по п. 21, в котором T означает связь, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкилен.

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):



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;

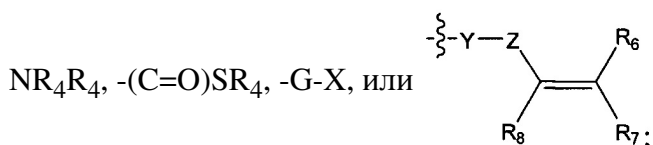
R₂₃, в каждом случае независимо, означает замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил;

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 алкокси, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил;

p означает 0-2;

n 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)



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, -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;

R₆ означает Н или L-J-W;

R₇ и R₈, независимо, означают Н или L-J-W; или R₇ и R₈ совместно образуют связь;

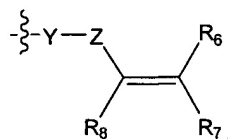
L и J, каждый независимо, означают связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арилен, замещенный или незамещенный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

W означает Н, -CN или NR₂₅R₂₆;

R₂₅ и R₂₆, каждый независимо, означают Н, 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 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклоалкильное кольцо; или его фармацевтически приемлемая соль.

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

28. Соединение по п. 27, в котором R₃ означает



29. Соединение по п. 28, в котором Z означает C(=O), NHC(=O), N(CH₃)C(=O) или S(=O)₂.

30. Соединение по п. 29, в котором R₆, R₇ и R₈ означают Н.

31. Соединение по п. 29, в котором R₆ означает Н; R₈ означает -CN; и R₇ означает L-J-W.

32. Соединение по п. 31, в котором R₇ означает C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₂ арил или C₃-C₁₂ гетероарил.

33. Соединение по п. 32, в котором R₇ означает циклопропил или фенил.

34. Соединение по п. 29, в котором R₆ и R₈ означают Н; и R₇ означает L-J-W.

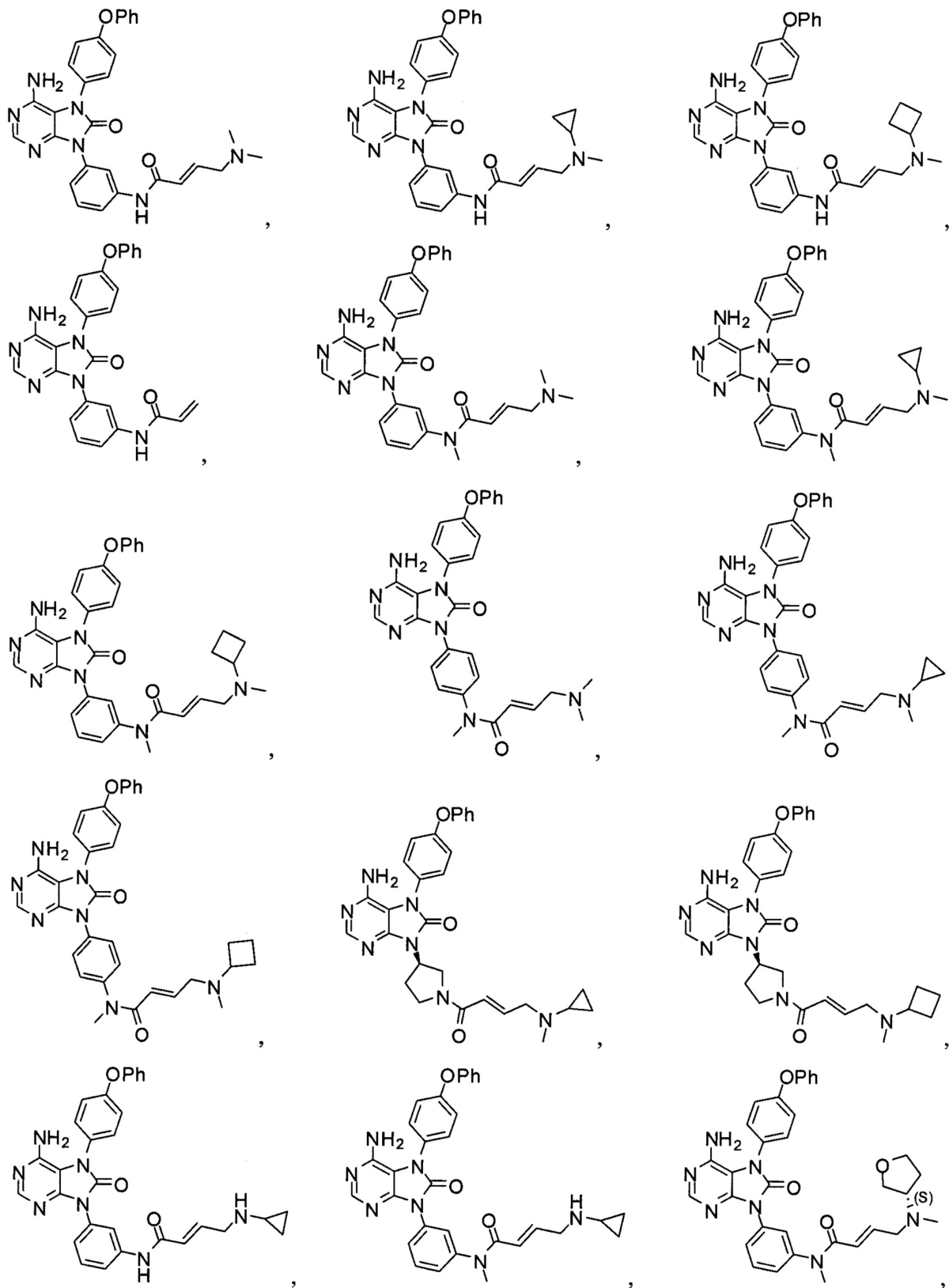
35. Соединение по п. 34, в котором L означает связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен или замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен; и J означает связь, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкилен, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арилен или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил.

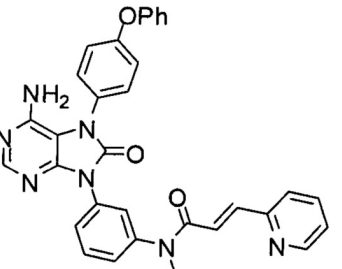
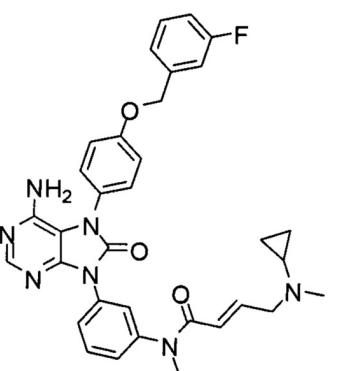
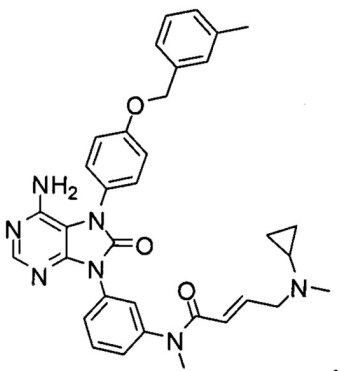
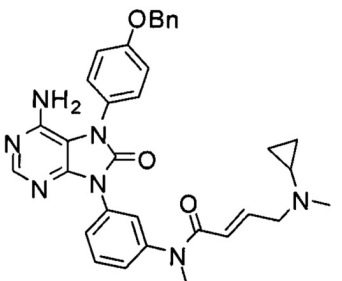
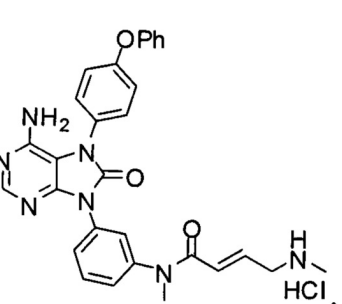
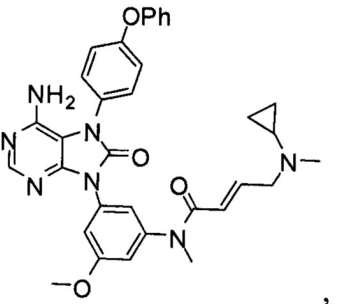
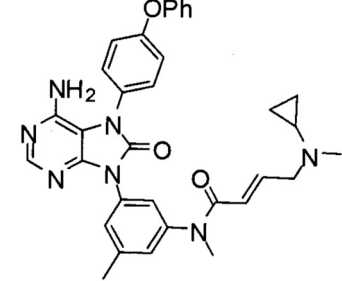
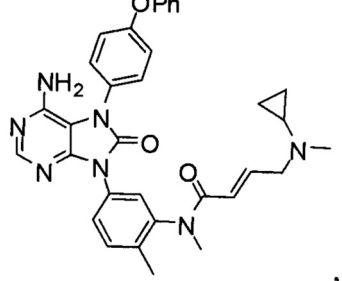
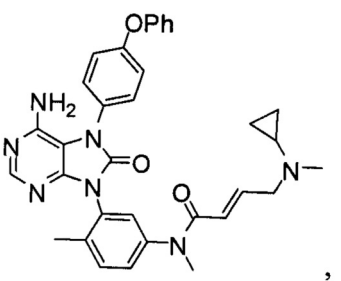
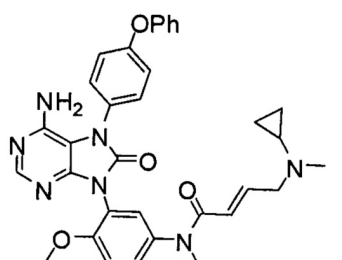
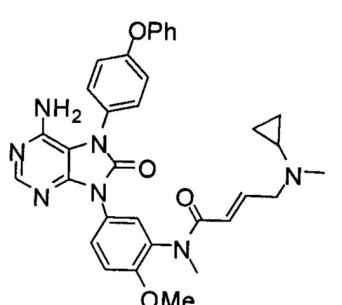
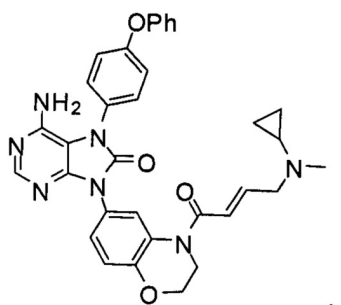
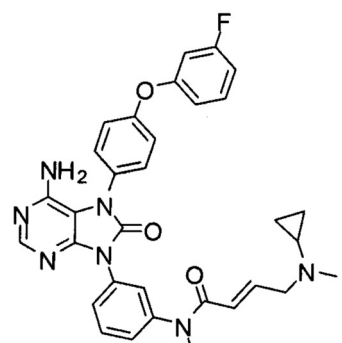
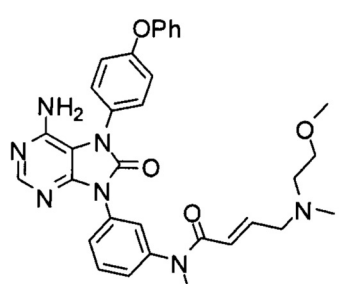
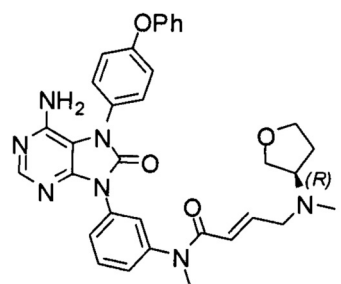
36. Соединение по п. 35, в котором L означает связь; J означает -CH₂-; и W означает NR₂₅R₂₆.

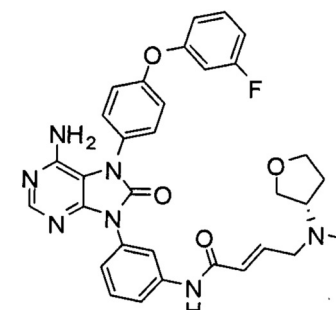
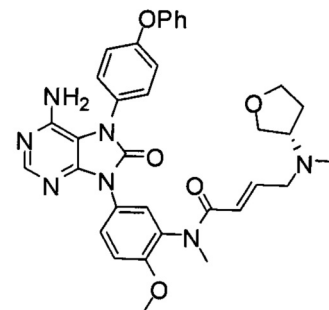
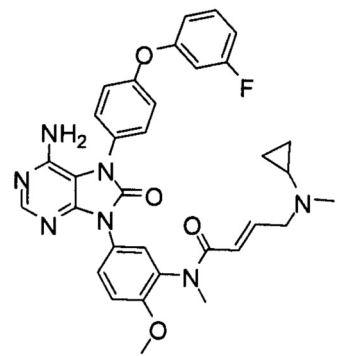
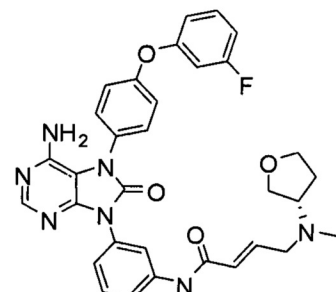
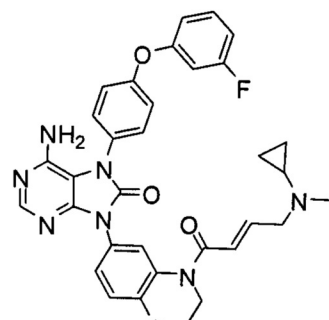
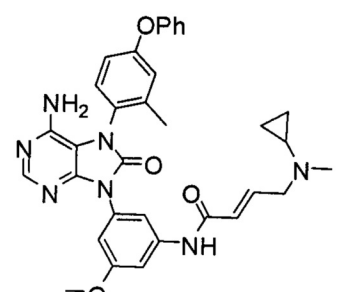
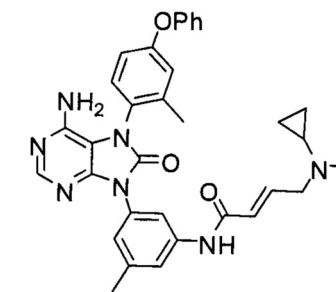
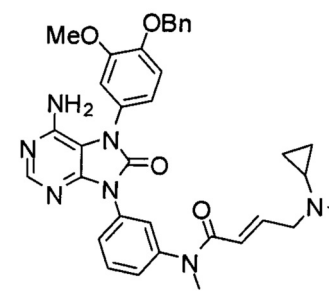
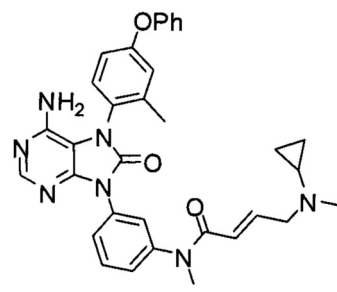
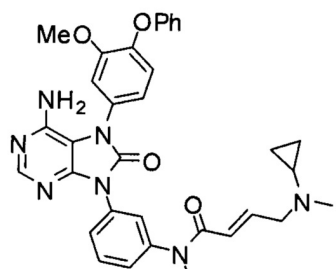
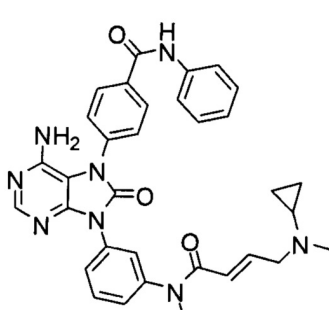
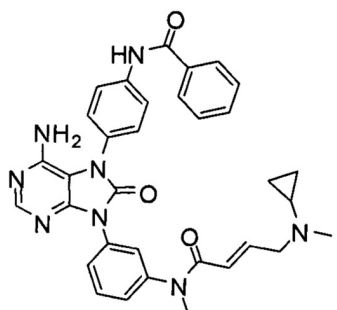
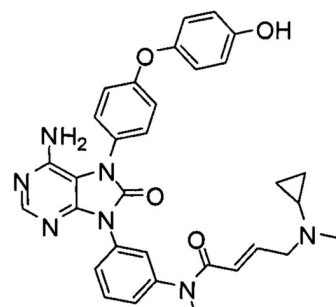
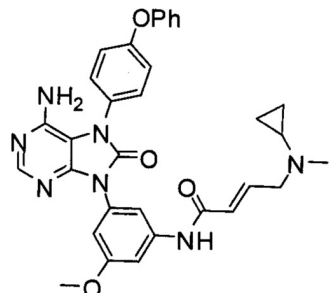
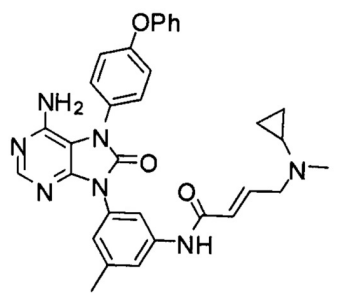
37. Соединение по п. 36, в котором R₂₅ означает Н, замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил или замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил; и R₂₆ означает замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₂ арил или замещенный или незамещенный C₃-C₁₂ гетероарил.

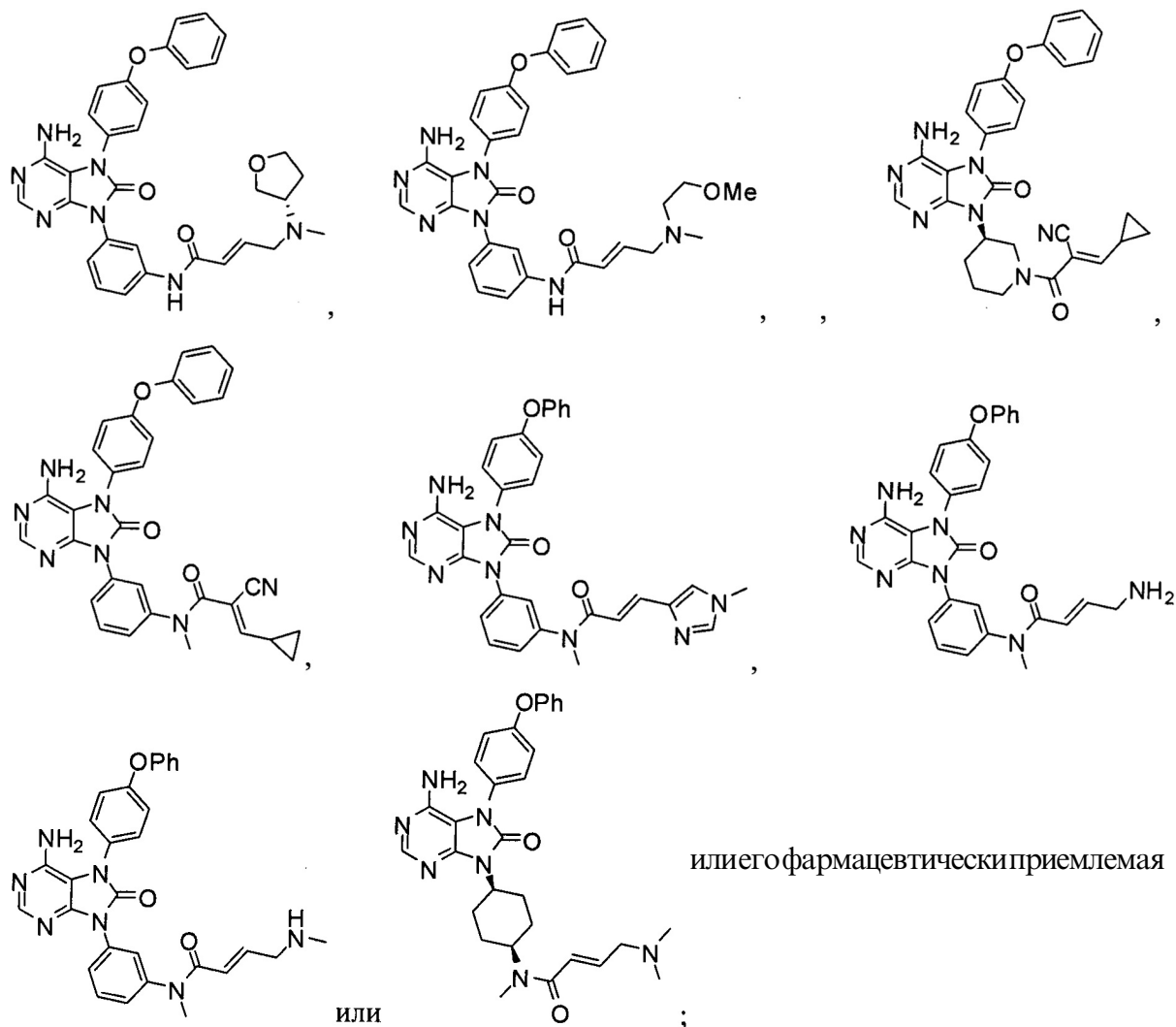
38. Соединение по п. 37, в котором R₂₀ означает H, галоген, -CN, -CF₃ или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

39. Соединение, имеющее структуру:

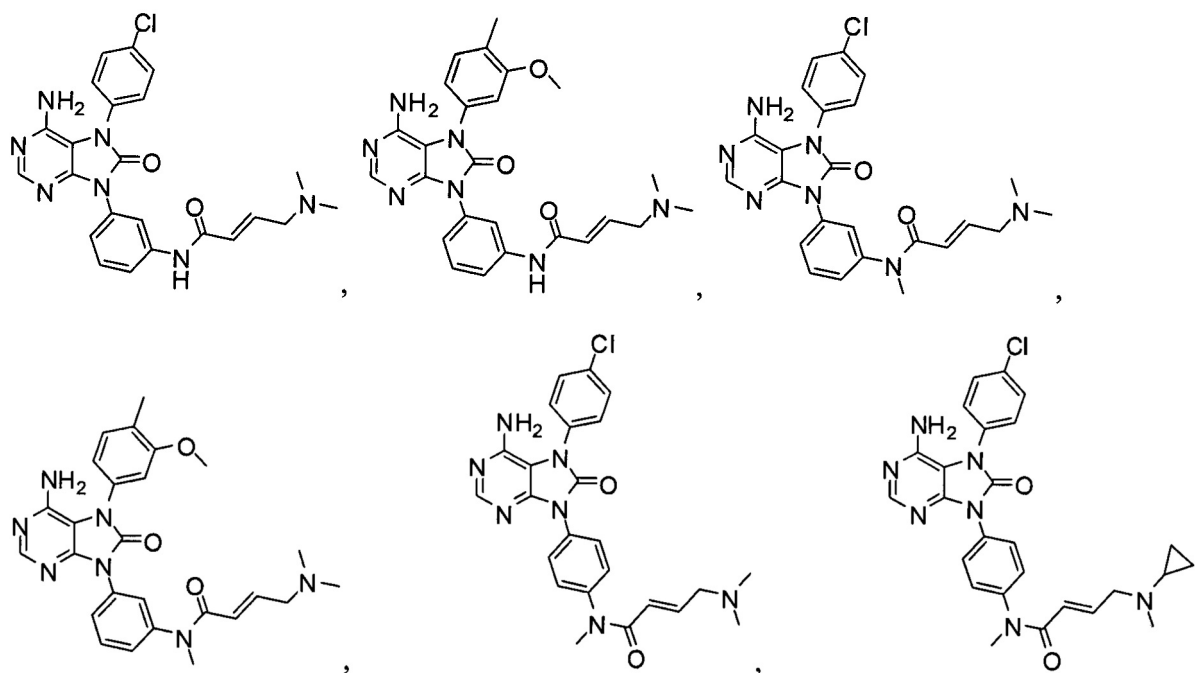


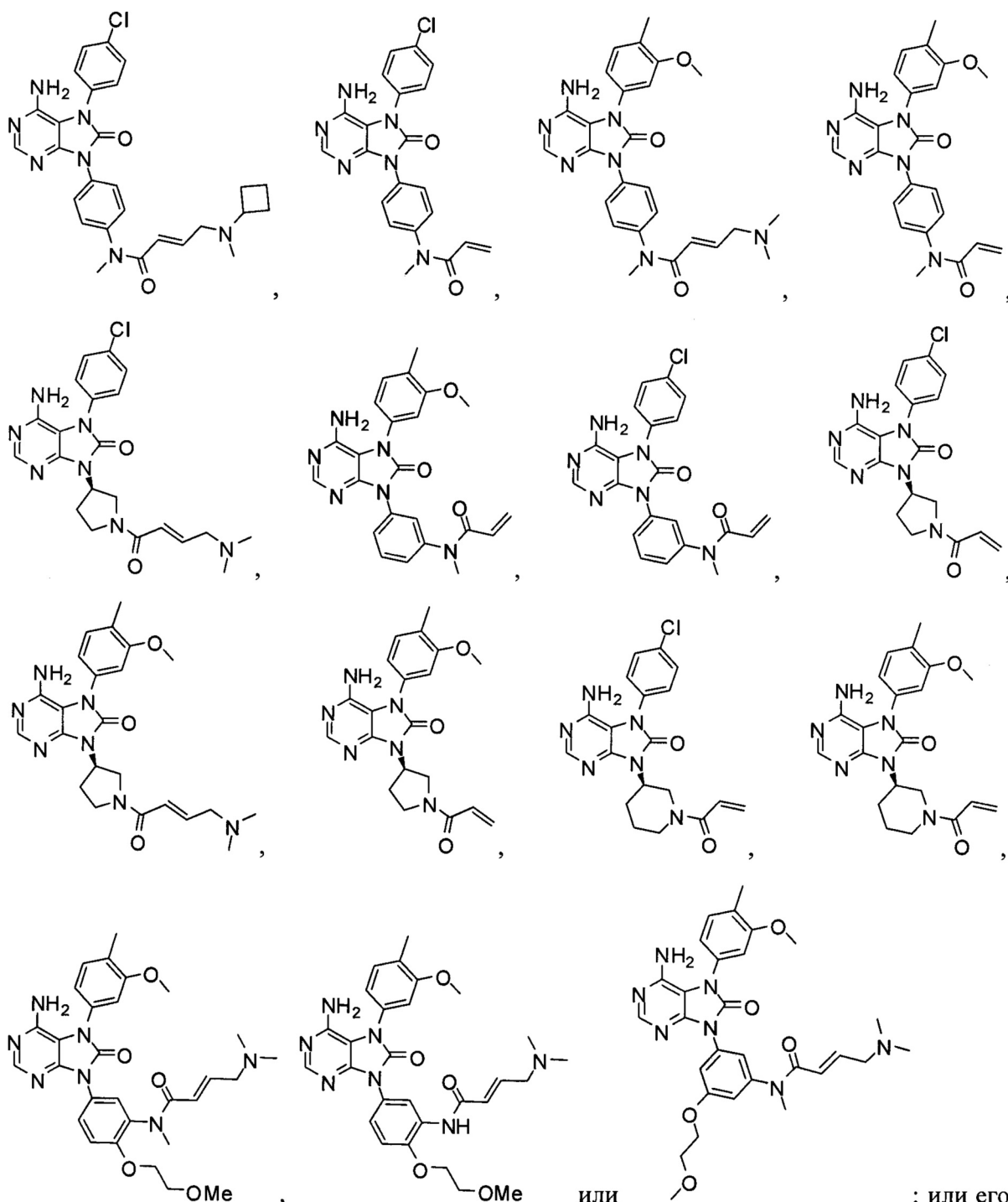






40. Соединение, имеющее структуру:





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.