

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

(21)(22) Заявка: 2013123790/04, 25.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.10.2010 US 16/406,498

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2014 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.05.2013(86) Заявка РСТ:
US 2011/057749 (25.10.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/061156 (10.05.2012)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Кондакова
Елена Владимировна

(71) Заявитель(и):

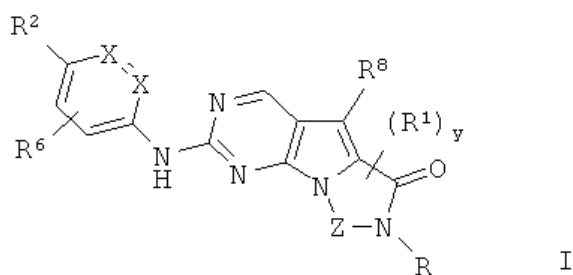
Г1 ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

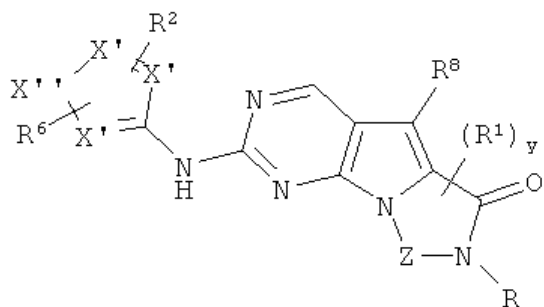
ТАВАРЕС Франсис Х. (US),
СТРУМ Джей С. (US)(54) **ИНГИБИТОРЫ CDK**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I или формулы II:



I



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Z представляет собой $-(\text{CH}_2)_x-$, где x равно 1, 2, 3 или 4, или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-$, где z равно

2, 3 или 4;

каждый X независимо представляет собой СН или N;

каждый X' независимо представляет собой С, S или N;

X'' представляет собой СН₂, S или NH;

каждый из R и R⁸ независимо представляет собой H, C₁-C₃ алкил или галогеналкил;

каждый R¹ независимо представляет собой арил, алкил, циклоалкил или галогеналкил, где каждая из указанных алкильной, циклоалкильной и галогеналкильной групп

необязательно включает гетероатомы O или N вместо атома углерода в цепи, и два R¹ на прилежащих кольцевых атомах или на одном и том же кольцевом атоме вместе с кольцевым(и) атомом(ами), к которым они присоединены, необязательно образуют 3-8-членный цикл;

у равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R² представляет собой -(алкилен)_m-гетероцикло, -(алкилен)_m-гетероарил, -(алкилен)_m-NR³R⁴, -(алкилен)_m-C(O)NR³R⁴; -(алкилен)_m-C(O)-O-алкил; -(алкилен)_m-O-R⁵, -(алкилен)_m-S(O)_n-R⁵ или -(алкилен)_m-S(O)_n-NR³R⁴, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью, и где две R^x группы, связанные с одним и тем же или прилежащим атомом, необязательно могут объединяться с образованием кольца, и где m равно 0 или 1 и n равно 0, 1 или 2;

R³ и R⁴ в каждом случае независимо представляют собой:

(i) водород или

(ii) алкил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью, и где две R^x группы, связанные с одним и тем же или прилежащим атомом, необязательно могут объединяться с образованием кольца; или R³ и R⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца, необязательно независимо замещенного одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью, и где две R^x группы, связанные с одним и тем же или прилежащим атомом, необязательно могут объединяться с образованием кольца;

R⁵ и R^{5*} в каждом случае представляют собой:

(i) водород или

(ii) алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью;

R^x в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикло, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, -

(алкилен)_m-OR⁵, -(алкилен)_m-O-алкилен-OR⁵, -(алкилен)_m-S(O)_n-R⁵, -(алкилен)_m-NR³R⁴, -(алкилен)_m-CN, -(алкилен)_m-C(O)-R⁵, -(алкилен)_m-C(S)-R⁵, -(алкилен)_m-C(O)-OR⁵, -

(алкилен)_m-O-C(O)-R⁵, -(алкилен)_m-C(S)-OR⁵, -(алкилен)_m-C(O)-(алкилен)_m-NR³R⁴, -(алкилен)_m-C(S)-NR³R⁴, -(алкилен)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴, -(алкилен)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴, -(алкилен)_m-N(R³)-C(O)-R⁵, -(алкилен)_m-N(R³)-C(S)-R⁵, -(алкилен)_m-O-C(O)-NR³R⁴, -(алкилен)_m-O-C(S)-NR³R⁴, -(алкилен)_m-SO₂-NR³R⁴, -(алкилен)_m-N(R³)-SO₂-R⁵, -(алкилен)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴, -(алкилен)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵, -(алкилен)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵ или -(алкилен)_m-N(R³)-SO₂-R⁵; где

указанные алкильные, галогеналкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероцикло, арильные, гетероарильные, арилалкильные, гетероарилалкильные, циклоалкилалкильные и гетероциклоалкильные группы могут быть дополнительно независимо замещены одним или несколькими -

(алкилен)_m-CH, -(алкилен)_m-OR^{5*}, -(алкилен)_m-S(O)_n-R^{5*}, -(алкилен)_m-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-C(O)-R^{5*}, -(алкилен)_m-C(=S)R^{5*}, -(алкилен)_m-C(=O)OR^{5*}, -(алкилен)_m-OC(=O)R^{5*}, -(алкилен)_m-C(S)-OR^{5*}, -(алкилен)_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{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^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-SO₂-NR^{3*}R^{4*}, -(алкилен)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*}, -(алкилен)_m-N(R^{3*})-SO₂-NR^{3*}R^{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*})-SO₂-R^{5*},

n равно 0, 1 или 2, и

m равно 0 или 1; и

R^{3*} и R^{4*} в каждом случае независимо представляют собой:

(i) водород или

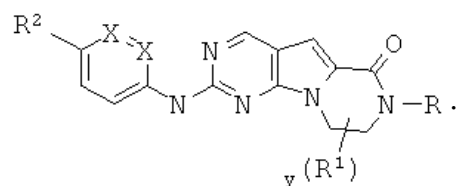
(ii) алкил, алкенил, алкинил циклоалкил, гетероцикло, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, арилалкил или гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно независимо замещен одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью; или R^{3*} и R^{4*} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут объединяться с образованием гетероциклического кольца, необязательно независимо замещенного одной или несколькими R^x группами, в соответствии с валентностью.

2. Соединение по п.1, характеризующееся формулой I.

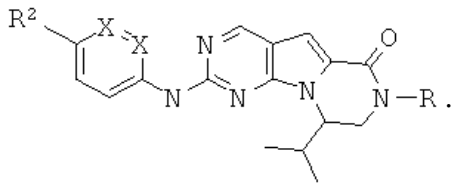
3. Соединение по п.1, где R⁸ представляет собой водород или C₁-C₃ алкил.

4. Соединение по п.1, характеризующееся формулой I или формулой II, и выбранное из структур, показанных на фигурах 4-8.

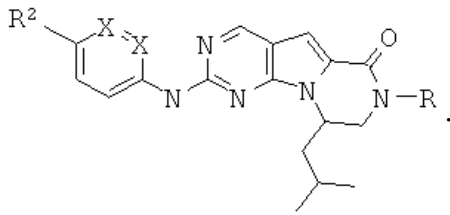
5. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ia:



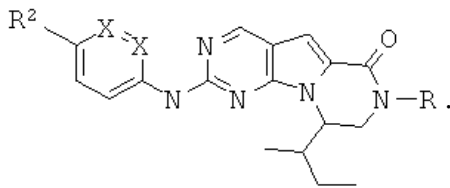
6. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ib:



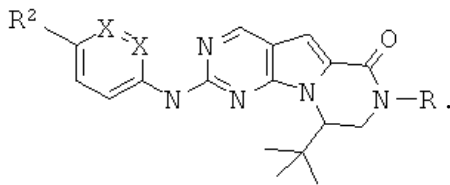
7. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ic:



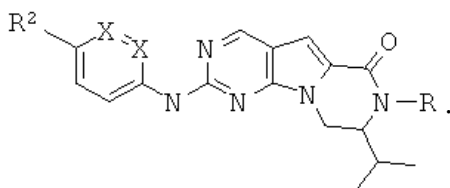
8. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Id:



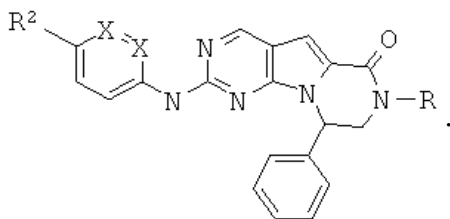
9. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ie:



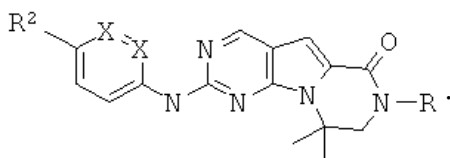
10. Соединение по п.1, характеризующееся формулой If:



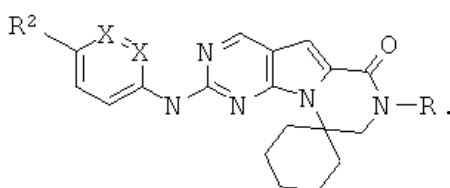
11. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ig:



12. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ih:



13. Соединение по п.1, характеризующееся формулой Ii:

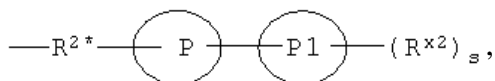


A 0623790 RU

RU 2013123790 A

22. Соединение по п.18, где каждый R^{x1} только необязательно замещен C_1-C_4 алкилом, галогеном или гидроксигруппой.

23. Соединение по любому из пп.1-14, где R^2 представляет собой



где R^{2*} представляет собой связь, алкилен, $-(\text{алкилен})_m-\text{O}-(\text{алкилен})_m-$, $-(\text{алкилен})_m-\text{C}(\text{O})-(\text{алкилен})_m-$, $-(\text{алкилен})_m-\text{S}(\text{O})_2-(\text{алкилен})_m-$ и $-(\text{алкилен})_m-\text{NH}-(\text{алкилен})_m$, где каждый m независимо равен 0 или 1;

P представляет собой 4-8-членную моно- или бициклическую насыщенную гетероциклическую группу;

$P1$ представляет собой 4-6-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу;

каждый R^{x2} независимо представляет собой водород или алкил; и s равно 0, 1 или 2.

24. Соединение по п.21, где R^2 представляет собой $-R^{2*}-\text{N}-\text{P1}-\text{P}-(R^{x2})_s$.

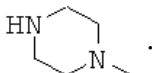
25. Соединение по любому из пп.1-14, где R^x дополнительно не замещен.

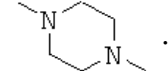
26. Соединение по п.18, где R^{2*} дополнительно не замещен.

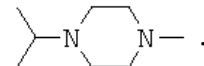
27. Соединение по любому из пп.1-14, где R представляет собой водород или C_1-C_3 алкил.

28. Соединение по любому из пп.1-14, где алкилен в R^2 представляет собой метилен.

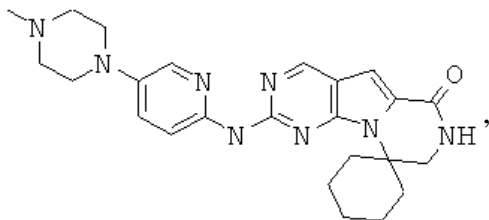
29. Соединение по п.21, где R^{x1} представляет собой изо пропил.

30. Соединение по п.20, где R^2 представляет собой .

31. Соединение по п.21, где R^2 представляет собой .

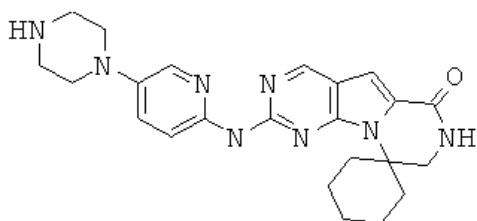
32. Соединение по п.21, где R^2 представляет собой .

33. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п.13, где R^2 представляет собой $-(алкилен)_m$ -гетероцикло, и R представляет собой водород.

36. Соединение по п.14, где R^2 представляет собой $-(алкилен)_m$ -гетероцикло, и R представляет собой водород.

37. Соединение по пп.35 или 36, где m равно 0.

38. Соединение по пп.35 или 36, где m равно 1.

39. Соединение по пп.35 или 36, где гетероцикло не замещен.

40. Соединение по п.13, где R^2 представляет собой $-(алкилен)_m$ -гетероарил, и R представляет собой водород.

41. Соединение по п.14, где R^2 представляет собой $-(алкилен)_m$ -гетероарил, и R представляет собой водород.

42. Соединение по пп.40 или 41, где m равно 0.

43. Соединение по пп.40 или 41, где m равно 1.

44. Соединение по пп.40 или 41, где гетероцикло не замещен.

45. Соединение по любому из пп.1-14, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме единичной дозы.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-45 и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ ингибирования циклинзависимой киназы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-45 или фармацевтической композиции по п.46.

48. Применение любого из соединений, описанных в пп.1-45, при лекарственном лечении.

49. Применение соединения по п.43 для ингибирования циклинзависимой киназы у субъекта, нуждающегося в этом.

А
0
6
7
9
0
2
3
7
9
0
А
R
U

R
U
2
0
1
3
1
2
3
7
9
0
А