РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2016 126 176**(13) **A**

(51) МПК
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2016126176, 10.12.2014**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
13.12.2013 US 61/915,582

(43) Дата публикации заявки: **18.01.2018** Бюл. № **02**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **13.07.2016**

(86) Заявка PCT:
EP 2014/077124 (10.12.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/086642 (18.06.2015)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", И.И. Липатова

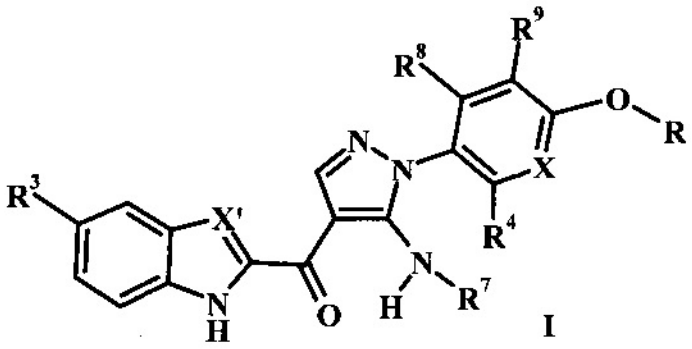
(71) Заявитель(и):
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH),
ТЮГАИ СЕИЯКУ КАБУСИКИ КАИСА (JP)

(72) Автор(ы):
ЛОПЕЗ-ТАПИА Франсиско Хавьер (US),
КОН Норман (CN),
СО Сун-Сау (US),
ЛОУ Ян (US),
ДОМИНИК Ромир (US)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I

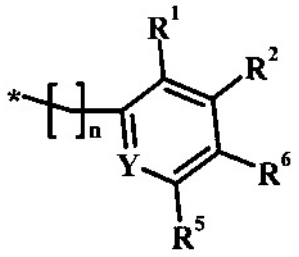


I

где R представляет собой низший алкил или

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A



;

n представляет собой 0 или 1

R^1 отсутствует, представляет собой галоген, циано, низший алкил или $-C(=O)N(CH_3)_2$;

R^2 отсутствует, представляет собой галоген, циано, $-C(O)NH_2$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$;

R^3 представляет собой галоген или $-C(=O)R^{3a}$,

R^{3a} представляет собой $R^{3a'}$ или R^{3a};

$R^{3a'}$ представляет собой гетероциклоалкил, возможно замещенный низшим алкилом, амино, алкил амино, диалкил аминоили $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$;

$R^{3a''}$ представляет собой $-OR^{3b}$, $NH(CH_2)_2R^{3c}$; NHCN, $NHS(=O)_2R^{3d}$ или NHR^{3e};

R^{3b} представляет собой H или низший алкил;

R^{3c} представляет собой низший алкокси, амино, алкил амино или диалкил амино;

R^{3d} представляет собой низший алкил или циклоалкил;

R^{3e} представляет собой гетероциклоалкил, низший алкил гетероциклоалкил или $(CH_2)_2N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$;

R^4 отсутствует, представляет собой низший алкил, низший алкокси, циано, гидроксиили галоген;

R^5 представляет собой галогенили низший алкил;

R^6 отсутствует, представляет собой галоген, низший алкил или низший алкокси;

R^7 представляет собой Нили R^7 и R^4 взяты вместе с образованием -C(=O)-;

R^8 отсутствует, представляет собой низший алкил, гидроксиили галоген;

R^9 отсутствует или представляет собой галоген;

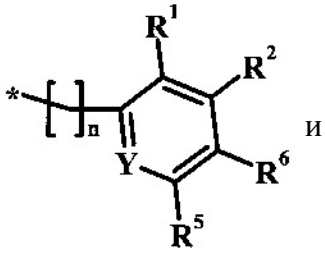
X представляет собой CH или N;

X' представляет собой CH или N и

Y представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R представляет собой



и

n представляет собой 0.

3. Соединение по п. 1, где R^7 представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, где Y представляет собой CH.

5. Соединение по п. 1, где X представляет собой CH.

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A

6. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой метил или Cl;.

7. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой F, циано или -C(=O)N$(CH_3)_2$.

8. Соединение по п. 1, где R^1 отсутствует или представляет собой галоген.

9. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой -C(=O)N$(CH_3)_2$.

10. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой Cl.

11. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой F.

12. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой метил.

13. Соединение по п. 1, где $R^{3a'}$ представляет собой гетероциклоалкил, возможно замещенный низшим алкилом, амино, алкил амино, диалкил амино или N(CH_3)C(=O) O$C(CH_3)_3$.

14. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой морфолин.

15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

[5-амино-1-(4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[4-(2-фтор-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

[5-амино-1-(4-метил-6-фенокси-пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

[5-амино-1-(3-фтор-4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон;

{2-[5-амино-1-(5-фтор-2-метил-4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-карбонил]-1H-индол-5-ил}-морфолин-4-ил-метанон;

{2-[5-амино-1-(2-метил-4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-карбонил]-1H-индол-5-ил}-морфолин-4-ил-метанон;

[5-амино-1-(2-фтор-4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[6-(2-фтор-фенокси)-пиридин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[6-(2,3-дифтор-фенокси)-пиридин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[2-метил-4-(пиридин-2-илокси)-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[6-(2,5-дифтор-фенокси)-пиридин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

[5-амино-1-(2-хлор-4-фенокси-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-фтор-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

(2-{5-амино-1-[4-(3-хлор-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон;

(2-{5-амино-1-[4-(3-бромо-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-ил)-морфолин-4-ил-метанон;

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A

3-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-метил-фенокси)-бензонитрил;

{5-амино-1-[4-(3-трет-бутил-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

[5-амино-1-(4-метокси-2-метил-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

2-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-5-(2,3-дифтор-фенокси)-бензонитрил;

{5-амино-1-[2-бромо-4-(2,3-дифтор-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

7-(2,3-дифтор-фенокси)-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-4H-пиразоло[1,5-a]хиназолин-5-он;

{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2,6-диметил-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[6-(2,3-дифтор-фенокси)-2-метокси-пиридин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

2-{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновая кислота;

{5-амино-1-[4-(4-хлор-бензилокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2-метокси-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2-гидрокси-фенил]-1H-пиразол-4-ил}-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-ил]-метанон;

3-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-бензонитрил;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты метиловый эфир;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновая кислота;

3-{4-[5-амино-4-(5-бромо-1H-индол-2-карбонил)-пиразол-1-ил]-3-хлор-фенокси}-бензонитрил;

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(3-циано-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновая кислота;

2-{5-амино-1-[4-(2,3-дифтор-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (2-метокси-этил)-амид;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (2-амино-этил)-амид;

3-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-бензамид;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты метиловый эфир;

3-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-бензоимидазол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-метил-фенокси)-бензонитрил;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-carb;only}-1H-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты (2-метокси-этил)-амид

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(3-циано-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-N-циано-1H-индол-5-карбоновой кислоты амид;

2-{5-амино-1-[4-(3-циано-фенокси)-2-метил-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-бензоимидазол-5-карбоновая кислота;

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A

2-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-метил-фенокси)-бензонитрил;

3-(4-{5-амино-4-[5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-бензонитрила хлористоводородная соль;

Циклопропансульфоновой кислоты (2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(3-циано-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбонил)-амид;

2-(4-{5-амино-4-[5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамид;

3-(4-{5-амино-4-[5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамид

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(3-циано-2-фтор-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновая кислота;

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (2-диметиламино-этил)-амид;

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (2-диметиламино-этил)-амид;

2-(4-{5-амино-4-[5-(пиперазин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамидная соль уксусной кислоты;

[1-(2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбонил)-пирролидин-3-ил]-метил-карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир;

2-(4-{5-амино-4-[5-(3-диметиламино-пирролидин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамидная соль уксусной кислоты;

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (1-метил-пирролидин-3-ил)-амидная соль уксусной кислоты;

{2-[(2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбонил)-амино]-этил}-метил-карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир;

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты (2-метиламино-этил)-амидная соль уксусной кислоты;

2-(4-{5-амино-4-[5-(морфолин-4-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамид;

2-(4-{5-амино-4-[5-(4-метиламино-пиперидин-1-карбонил)-1H-индол-2-карбонил]-пиразол-1-ил}-3-хлор-фенокси)-N,N-диметил-бензамид; и

2-{5-амино-1-[2-хлор-4-(2-диметилкарбамоил-фенокси)-фенил]-1H-пиразол-4-карбонил}-1H-индол-5-карбоновая кислота.

16. Способ лечения воспалительного и/или аутоиммунного состояния, содержащий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

17. Способ лечения воспалительного состояния, содержащий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

18. Способ лечения ревматоидного артрита, содержащий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

19. Способ лечения астмы, содержащий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

20. Способ лечения рака, содержащий введение нуждающемуся в этом пациенту

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A

терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

22. Применение соединения по любому из пп. 1-15 для лечения воспалительного и/или аутоиммунного состояния.

23. Соединение по любому из пп. 1-15 для применения для лечения воспалительного и/или аутоиммунного состояния.

24. Соединение по любому из пп. 1-15 для применения для лечения ревматоидного артрита.

25. Соединение по любому из пп. 1-15 для применения для лечения астмы.

26. Применение соединения по любому из пп. 1-15 для производства лекарственного средства для лечения воспалительного и/или аутоиммунного состояния.

RU 2016126176 A

RU 2016126176 A