

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

(21)(22) Заявка: 2016137761, 18.03.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.03.2014 US 61/954,752

(43) Дата публикации заявки: 18.04.2018 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.10.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2015/055596 (18.03.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/140189 (24.09.2015)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, А/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С. В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

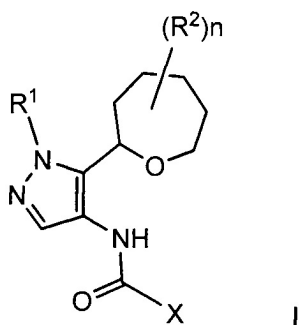
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)

(72) Автор(ы):

**БЁРЧ Джейсон (US),
ЧЭНЬ Хуэйфэнь (US),
ВАН Сяоцин (US)**(54) **ОКСЕПАН-2-ИЛ-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ-ГЕТЕРОЦИКЛИЛ-КАРБОКСАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I:



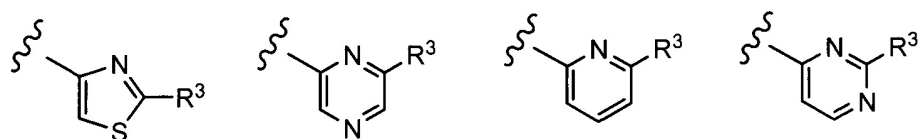
и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли, где:

R¹ выбран из H, C₁-C₁₂ алкила, C₂-C₁₂ алкенила, C₂-C₁₂ алкинила, C₆-C₂₀ арила, C₃-C₁₂ карбоциклила, C₂-C₂₀ гетероциклила, C₁-C₂₀ гетероарила, и -(C₁-C₁₂ алкилен)-(C₂-C₂₀ гетероциклила);R² независимо выбран из F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, =CH₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂

NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CO₂H, -COCH₃, -COCH₂NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂OH, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH₂Cl₃, -NHC(O)OC₆H₅, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, азетидинила, азепанила, оксетанила, оксетан-3-илметиламино, (3-метилоксетан-3-ил)метиламино, пирролидинила, пиперазинила, пиперидинила, (пиперидин-4-ил)этила, пиранила, (пиперидин-4-илметила), морфолинометила, и морфолино;

n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, или 6;

X выбран из структур:



где волнистая линия обозначает место присоединения; и

R³ выбран из H, Cl, Br, C₁-C₁₂ алкила, -O-(C₁-C₁₂ алкила), -(C₁-C₁₂ алкилен)-(C₃-C₁₂ карбоциклила), -(C₁-C₁₂ алкилен)-(C₂-C₂₀ гетероциклила), -(C₂-C₈ алкенилен)-(C₃-C₁₂ карбоциклила), -(C₂-C₈ алкенилен)-(C₂-C₂₀ гетероциклила), C₆-C₂₀ арила, -(C₆-C₂₀ арилен)-(C₂-C₂₀ гетероциклила), -(C₆-C₂₀ арилен)-(C₆-C₂₀ арилена), -(C₆-C₂₀ арилен)-(C₁-C₁₂ алкилен)-(C₂-C₂₀ гетероциклила), -(C₆-C₂₀ арилен)-O-(C₂-C₂₀ гетероциклила), -(C₆-C₂₀ арилен)-O-(C₁-C₁₂ алкила), C₃-C₁₂ карбоциклила, C₂-C₂₀ гетероциклила, C₁-C₂₀ гетероарила, -(C₁-C₂₀ гетероарил)-(C₂-C₂₀ гетероциклила), и -(C₁-C₂₀ гетероарил)-(C₁-C₁₂ алкила); где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, карбоциклил, гетероциклил, арил, и гетероарил возможно замещены одной или более группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₂OH)₂, -C(CH₂OH)₃, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CO₂H, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, азетидинила, азепанила, оксетанила, фенила, пирролидинила, пиперазинила, пиперидинила, (пиперидин-4-ил)этила, пиранила, (пиперидин-4-илметила), морфолинометила, и морфолино.

2. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой H,

3. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой C₁-C₁₂ алкил или C₃-C₁₂ карбоциклил.

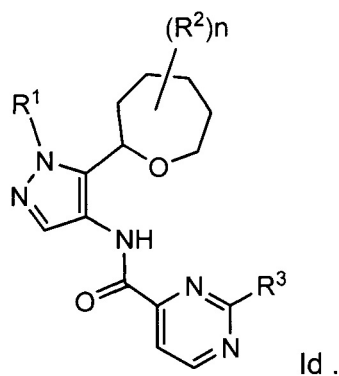
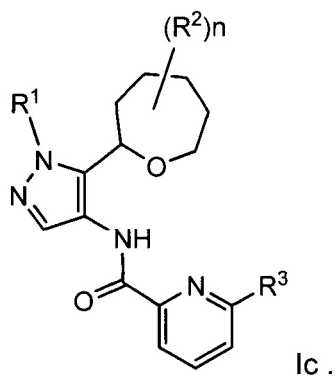
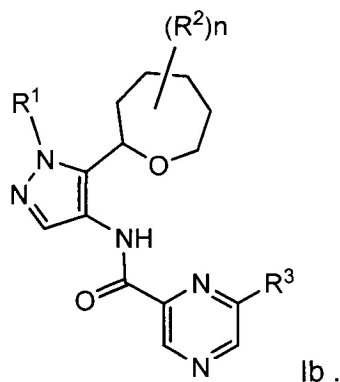
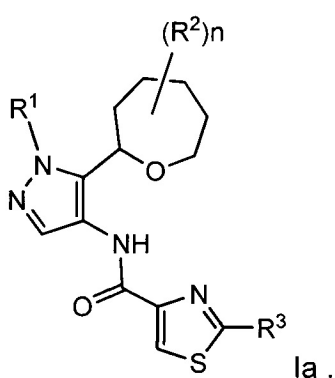
4. Соединение по п. 3, где R¹ выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CHF₂, и -CH₂CF₃.

5. Соединение по п. 1, где R^2 независимо выбран из F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -NHCH₂CF₃, -CH₂NHCH₃, и -OCH₃; и n представляет собой 1, 2, или 3.

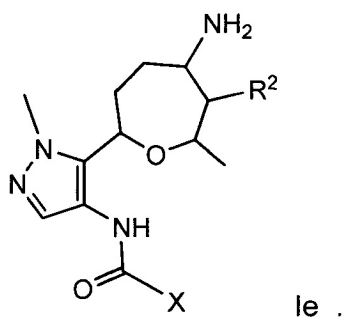
6. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой C₆-C₂₀ арил.

7. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более F.

8. Соединение по п. 1, выбранное из соединений Формул Ia, Ib, Ic, и Id:

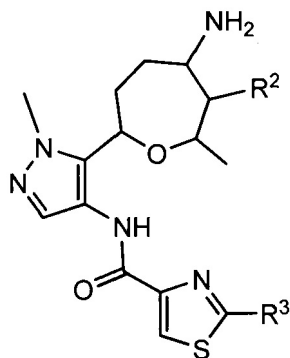


9. Соединение по п. 1 Формулы Ie:



10. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой F или OCH₃.

11. Соединение по п. 1 Формулы If:



1f.

12. Соединение по п. 11, где R³ представляет собой C₆-C₂₀ арил.

13. Соединение по п. 11, где R³ представляет собой фенил или пиридил, где фенил или пиридил возможно замещены одной или более группами, выбранными из F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₂OH)₂, -C(CH₂OH)₃, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CO₂H, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, азетидинила, азепанила, оксетанила, фенила, пирролидинила, пиперазинила, пиперидинила, (пиперидин-4-ил)этила, пиранила, (пиперидин-4-илметила), морфолинометила, и морфолино.

14. Соединение по п. 11, где R³ выбран из фенила, 2-фторфенила, 2,6-дифторфенила, 2,6-дифтор-4-метилфенила, 2,4,6-трифторфенила, 2,4-дифторфенила, 2-фтор-4-гидроксифенила, и 3-метилпиридин-2-ила.

15. Соединение, выбранное из Таблицы 1.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемый носитель, глидант, разбавитель или эксципиент.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, дополнительно содержащая химиотерапевтическое средство.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16 для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранного из рака, иммунных расстройств, сердечнососудистых заболеваний, вирусной инфекции, воспаления, нарушений метаболизма/эндокринной функции и неврологических расстройств, и опосредованных Pim киназой.

19. Способ лечения заболевания или расстройства, который включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 16 пациенту с заболеванием или расстройством, выбранным из рака, иммунных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусной инфекции, воспаления, нарушений метаболизма/эндокринной функции и неврологических расстройств, и опосредованных Pim киназой.

20. Способ по п. 19, где заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из множественной миеломы, рака молочной железы, яичника, шейки матки, предстательной железы, яичка, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластомы, нейробластомы, желудка, кожи, кератоакантомы, легкого, плоскоклеточного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC),

мелкоклеточного рака, аденокарциномы легких, костей, толстой кишки, аденомы, поджелудочной железы, аденокарциномы, щитовидной железы, фолликулярного рака, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени и желчных протоков, почечную карциному, рака поджелудочной железы, миелоидных нарушений, лимфомы, «волосатых» клеток, полости рта, носоглотки, глотки, губ, языка, рта, тонкой кишки, толстой и подвздошной кишок, толстой кишки, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, лейкемии, бронхов, щитовидной железы, печени и внутripеченочных желчных протоков, гепатоцеллюлярного, желудка, глиомы/глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, почек и почечной лоханки, мочевого пузыря, тела матки, шейки матки, множественной миеломы, острого миелобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, лимфолейкоза, миелолейкоза, полости рта и глотки, неходжкинской лимфомы, меланомы и ворсинчатой аденомы толстой кишки.

21. Способ по п. 20, где рак представляет собой множественную миелому.

22. Способ по п. 19, также включающий введение дополнительного терапевтического средства, выбранного из химиотерапевтического средства, противовоспалительного средства, иммуномодулирующего средства, нейротропного фактора, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, средства для лечения заболеваний печени, противовирусного средства, средства для лечения заболеваний крови, средства для лечения сахарного диабета, а также средства для лечения иммунодефицитных нарушений.

23. Набор для лечения состояния, опосредованного Pim киназой, содержащий:

а) фармацевтическую композицию по п. 16; и

б) инструкцию по применению.

24. Применение соединения по любому из пп. 1-15 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранных из рака, иммунных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусной инфекции, воспаления, нарушений метаболизма/эндокринной функции и неврологических расстройств, и опосредованных Pim киназой.

25. Применение по п. 24, где заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из множественной миеломы, рака молочной железы, яичника, шейки матки, предстательной железы, яичка, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластомы, нейробластомы, желудка, кожи, кератоакантомы, легкого, плоскоклеточного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака, аденокарциномы легких, костей, толстой кишки, аденомы, поджелудочной железы, аденокарциномы, щитовидной железы, фолликулярного рака, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени и желчных протоков, почечную карциному, рака поджелудочной железы, миелоидных нарушений, лимфомы, «волосатых» клеток, полости рта, носоглотки, глотки, губ, языка, рта, тонкой кишки, толстой и подвздошной кишок, толстой кишки, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, лейкемии, бронхов, щитовидной железы, печени и внутripеченочных желчных протоков, гепатоцеллюлярного, желудка, глиомы/глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, почек и почечной лоханки, мочевого пузыря, тела матки, шейки матки, множественной миеломы, острого миелобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, лимфолейкоза, миелолейкоза, полости рта и глотки, неходжкинской лимфомы, меланомы и ворсинчатой аденомы толстой кишки.

26. Соединение по любому из пп. 1-15 для лечения заболевания или нарушения, выбранных из рака, иммунных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусной инфекции, воспаления, нарушений метаболизма/эндокринной функции и неврологических расстройств, и опосредованных Pim киназой.

27. Соединение по любому из пп. 1-15 для лечения рака, выбранного из множественной миеломы, рака молочной железы, яичника, шейки матки, предстательной железы, яичка, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластомы, нейробластомы, желудка, кожи, кератоакантомы, легкого, плоскоклеточного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака, аденокарциномы легких, костей, толстой кишки, аденомы, поджелудочной железы, аденокарциномы, щитовидной железы, фолликулярного рака, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени и желчных протоков, почечную карциному, рака поджелудочной железы, миелоидных нарушений, лимфомы, «волосатых» клеток, полости рта, носоглотки, глотки, губ, языка, рта, тонкой кишки, толстой и подвздошной кишок, толстой кишки, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы, лимфомы Ходжкина, лейкемии, бронхов, щитовидной железы, печени и внутривенных желчных протоков, гепатоцеллюлярного, желудка, глиомы/глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, почек и почечной лоханки, мочевого пузыря, тела матки, шейки матки, множественной миеломы, острого миелобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, лимфолейкоза, миелолейкоза, полости рта и глотки, неходжкинской лимфомы, меланомы и ворсинчатой аденомы толстой кишки.

RU 2016137761 A

RU 2016137761 A