

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015149937, 29.05.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2013 US 61/829,190

(43) Дата публикации заявки: 06.07.2017 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.12.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/040076 (29.05.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/194127 (04.12.2014)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
"ПАТЕНТИКА"(71) Заявитель(и):
ПЛЕКССИКОН ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЧЖАН ЧАО (US),
ХЁРТ Клаус-Питер (US),
ИБРАХИМ Прабха Н. (US),
НЭСПИ Марика (US),
ШИ Сонюань (US),
СПЕВАК Вэйн (US),
ХАБЕТС Гастон Г. (US),
БЁРТОН Элизабет А. (US)

A

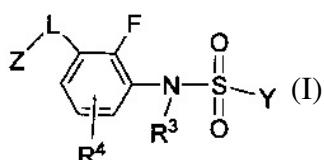
2015149937

RU

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ КИНАЗЫ И ПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или изомер,
где Y представляет собой $-N(R^1)(R^2)$ или $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$,

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил; или R^1 и R^2 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 0 до 1 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S;

каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₁₋₆ галогеналкил, необязательно замещенный C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно

R U 2 0 1 5 1 4 9 9 3 7 A

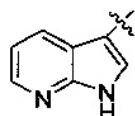
замещенный гетероарил; или любые две из групп R⁸, R⁹ и R¹⁰ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное необязательно замещенное неароматическое кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S; при условии, что в каждом возможном случае по меньшей мере две из групп R⁸, R⁹ и R¹⁰ не являются одновременно водородом;

R³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой галоген, водород, C₁₋₂алкил, C₁₋₂галогеналкил, CN, C₁₋₂галогеналкокси или C₁₋₂алкокси;

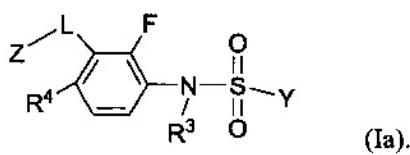
L представляет собой связь, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -NHC(O)- или необязательно замещенный -C(=CH₂)-, причем два заместителя, присоединенных к одному и тому же метиленовому атому углерода в группе -C(=CH₂)- необязательно объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца, содержащего от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем N и S являются необязательно окисленными;

Z представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при условии что Z не является необязательно замещенным

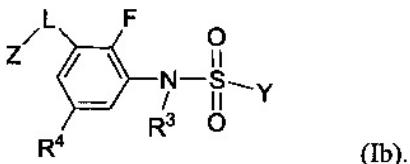
ядром , в случае когда R⁴ присоединен в орто-положении по отношению к заместителю -L-Z фенильного кольца, причем волнистая линия указывает на место присоединения к остатку молекулы,

и при условии, что указанное соединение не является 4-[[1S)-1-циклогексилэтил]амино]-5-[3-[[этил(метил)сульфамоил]амино]-2-фтор-бензоил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиридином.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ia):



3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ib):

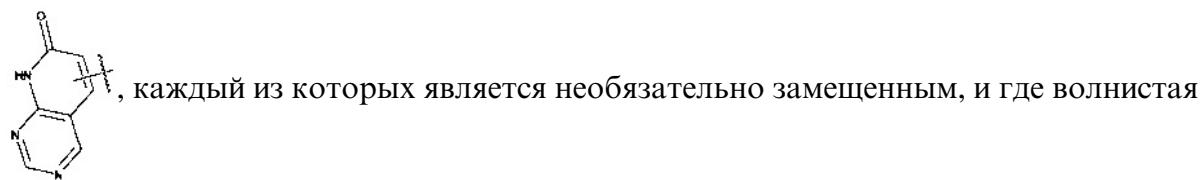
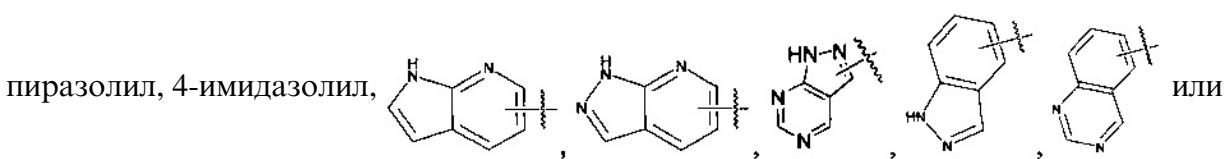


4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Y представляет собой -N(R¹)(R²).

5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

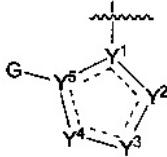
6. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 6-членный гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-пиразолил, 1-



8. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил, 1Н-пиразоло[5,4-*b*]пиридин-4-ил, 1Н-пиразоло[5,4-*b*]пиридин-5-ил, 1Н-пиразоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил, 1Н-пиразоло[5,4-*d*]пиридин-3-ил, 1Н-пиразоло[5,4-*d*]пиридин-1-ил, 1Н-индазол-4-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-индазол-6-ил, 1Н-индазол-7-ил, хиназолин-5-ил, хиназолин-6-ил, 7-оксо-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиридин-5-ил, 7-оксо-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиридин-6-ил, каждый из которых является необязательно замещенным.

9. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой

необязательно замещенный гетероарил формулы: 

каждый из Y¹ и Y⁵ независимо представляет собой С или N;

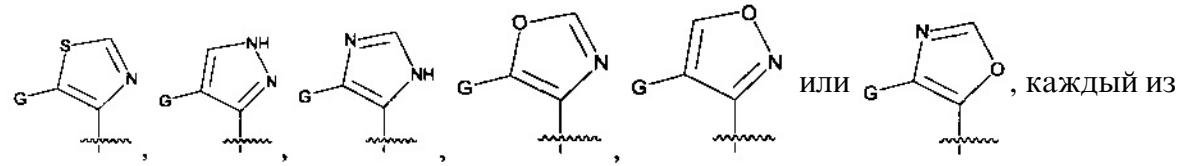
каждый из Y², Y³ и Y⁴ независимо представляет собой атом углерода или гетероатом, выбранный из O, N, или S, причем N и S являются необязательно окисленными;

G представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

— представляет собой простую связь или двойную связь, обеспечивающую ароматичность Z, при условии что Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ одновременно не являются необязательно замещенным атомом углерода; и

волнистая линия указывает на место присоединения к остатку молекулы.

10. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Z представляет собой



которых является необязательно замещенным.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что G представляет собой гетероарил, замещенный -NH₂ или -NH[CH₂CH(CH₃)NHC(O)OCH₃].

12. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что Y представляет собой -N(R¹)(R²), где каждый из R¹ и R² независимо представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что R¹ и R² совместно образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо,

содержащее от 0 до 1 дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N или S.

14. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что Y представляет собой 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, 2-оксо-1-пирролидинил, 3-оксо-1-пирролидинил 1-пиперидинил, 4-морфолино или 4-тиоморфолино, каждый из которых является необязательно замещенным.

15. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что L представляет собой связь, -C(O)- или -NHC(O)-.

16. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что R³ представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп. 1-3 и 11, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H, F, Cl, CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, CN, -OCF₃, -OCHF₂ или -OCH₂F.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-17 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, дополнительно содержащая другой терапевтический агент.

20. Способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, опосредованного мутантной протеинкиназой RAF, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или композиции по любому из пп. 18-19.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанная мутантаая протеинкиназа RAF представляет собой мутантную протеинкиназу BRAF.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанная мутантная протеинкиназа BRAF содержит мутацию BRAF^{V600}.

23. Способ ингибирования мутантной киназы BRAF, включающий: приведение мутантной киназы BRAF в клетке в контакт с соединением по любому из пп. 1-17.

24. Способ ингибирования мутантной киназы BRAF у субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанная мутантная киназа BRAF представляет собой мутантную протеинкиназу BRAF^{V600}.

26. Способ ингибирования активности мутантной BRAF^{V600} у субъекта, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17.

27. Способ лечения субъекта, имеющего мутацию BRAF^{V600}, включающий:

введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17.

28. Способ лечения субъекта, страдающего от метастатической меланомы, рака щитовидной железы, колоректального рака, рака легких или рака яичников, включающий:

введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17.

29. Способ регулирования сигнального пути MAPK, включающий:

селективное ингибирование пути MAPK в первой клетке, содержащей мутантную киназу RAF соединением по любому из пп. 1-17, причем указанное соединение не вызывает активацию пути MAPK во второй клетке.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное селективное ингибирование включает селективное ингибирование мутантной киназы RAF в первой клетке.

31. Способ по п. 29 или 30, отличающийся тем, что указанная мутантная киназа RAF представляет собой мутантную киназу A-Raf, мутантную киназу BRAF, мутантную

киназу C-Raf или их комбинацию.

32. Способ по п. 29 или 30, отличающийся тем, что указанная мутантная киназа RAF представляет собой мутантную BRAF.

33. Способ по п. 29 или 30, отличающийся тем, что вторая клетка содержит мутацию RAS или активацию расположенной ранее рецепторной тирозинкиназы.

34. Способ по п. 29 или 30, отличающийся тем, что указанное ингибирование включает регулирование взаимодействия ингибитора киназы BRAF с аминокислотным остатком Leucine505 на C-конце α C спиралы.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанный ингибитор BRAF находится в непосредственном контакте с аминокислотным остатком Leucine505 на C-конце α C спиралы.

36. Способ по п. 30 или 35, отличающийся тем, что ингибирование мутантной киназы Raf не вызывает активацию пути MAPK во второй клетке согласно наблюдаемым уровням pERK или pMEK.