



(51) МПК
C07D 473/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020108782, 26.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 29.07.2017 US 62/538,675

(43) Дата публикации заявки: 02.09.2021 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 02.03.2020

(86) Заявка РСТ:
 IL 2018/050836 (26.07.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2019/026065 (07.02.2019)

Адрес для переписки:
 121099, Москва, а/я 100, Филиал Акционерного
 Общества "Деннемайер энд Ассошиэйтс С.А."
 (Люксембург)

(71) Заявитель(и):

ЛУТРИС ФАРМА ЛТД. (IL)

(72) Автор(ы):

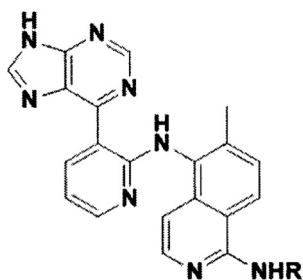
ШЕЛАЧ Ноа (IL)

(54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ BRAF И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из

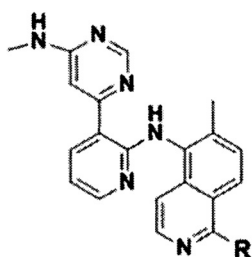
(i) соединения формулы (I):



(I),

где R выбран из группы, состоящей из п-хлорфенила, 3-этинилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2-фтор-4-йодфенила, 4-хлор-3-(трифторметил)фенила, 3-(1,1-диметилэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трифторметокси)фенила, 3,5-дигидроксифенила, фенил-3-сульфонамида или 3-(трифторметил)фенила, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

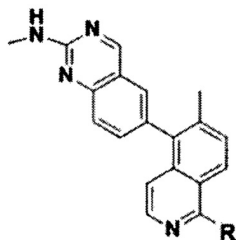
(ii) соединения формулы (II):



(II),

где R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 2-фтор-4-йодфенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

(iii) соединения формулы (III):



(III),

где R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 3-этинилфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-йодфенил или 4-хлор-3-(трифторметил)фенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

или их комбинации.

2. Соединение формулы I по п. 1, где R представляет собой 3-(трифторметокси)фенил.

3. Соединение формул I, II или III по п. 1, причем соединение ингибирует активность B Raf.

4. Соединение формул I, II или III по п. 1, причем соединение повышает активность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

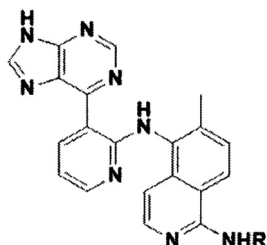
5. Соединение формул I, II или III по п. 1, причем соединение повышает активность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), и причем МАРК представляет собой регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ЕРК).

6. Соединение формул I, II или III по п. 1, причем соединение характеризуется фактором фотораздражения (PIF) менее 5.

7. Соединение формул I, II или III по п. 1, при этом соединение характеризуется средним фотоэффектом (МРЕ) менее 0,15.

8. Фармацевтическая композиция, включающая соединение, выбранное из

(i) соединения формулы (I):

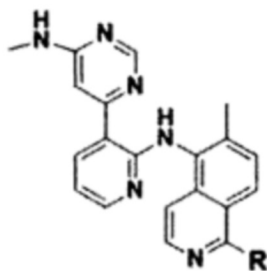


(I),

в которой R выбран из группы, состоящей из п-хлорфенила, 3-этинилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2-фтор-4-йодфенила, 4-хлор-3-(трифторметил)фенила, 3-(1,1-диметилэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трифторметокси)фенила, 3,5-дигидроксифенила, фенил-

3-сульфонамида или 3-(трифторметил)фенила, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

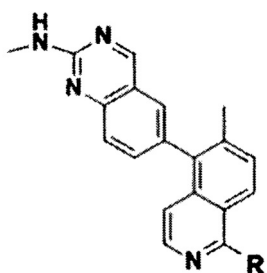
(ii) соединения формулы (II):



(II),

в которой R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 2-фтор-4-йодфенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

(iii) соединения формулы (III):



(III),

в которой R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 3-этилфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-йодфенил или 4-хлор-3-(трифторметил)фенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

или их комбинации, и фармацевтически приемлемые носитель или эксципиент.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем соединение представляет собой соединение формулы (I), в которой R представляет собой 3-(трифторметокси)фенил.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем соединение ингибирует активность BRAf и усиливает активность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

11. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем соединение ингибирует активность BRAf и усиливает активность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), и причем МАРК представляет собой регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ERK).

12. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем композиция составлена для системного введения.

13. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем композиция составлена для местного введения.

14. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем композиция применяется перорально в форме таблетки, капсулы, жидкости, суспензии или порошка.

15. Фармацевтическая композиция по п. 8, при этом композиция имеет форму геля, гидрогеля, мази, крема, пенки, аэрозоля, лосьона, жидкости или кожного пластыря.

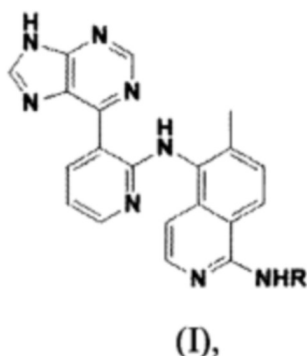
16. Фармацевтическая композиция по п. 8, причем соединение присутствует в концентрации от 1 мас. % до 5 мас. % от общей массы композиции.

17. Фармацевтическая композиция по п. 8, при этом соединение присутствует в концентрации от 5 мас. % до 10 мас. % от общей массы композиции.

18. Способ лечения, облегчения и/или предупреждения кожной побочной реакции

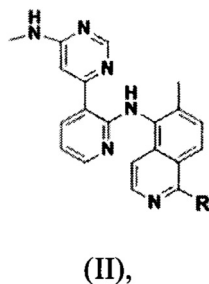
на ингибиторы EGFR, ингибиторы PI3K, ингибиторы MEK или их комбинации у субъекта при необходимости, включающий введение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из

(i) соединения формулы (I):



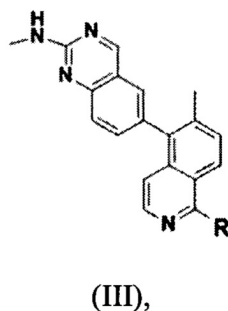
где R выбран из группы, состоящей из п-хлорфенила, 3-этинилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 2-фтор-4-йодфенила, 4-хлор-3-(трифторметил)фенила, 3-(1,1-диметилэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ила, 3-(трифторметокси)фенила, 3,5-дигидроксифенила, фенил-3-сульфонамида или 3-(трифторметил)фенила, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

(ii) соединения формулы (II):



где R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 2-фтор-4-йодфенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

(iii) соединение формулы (III):



где R представляет собой NHR^1 , при этом R^1 представляет собой 3-этинилфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-йодфенил или 4-хлор-3-(трифторметил)фенил, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата;

или их комбинации, и фармацевтически приемлемые носитель или эксципиент.

19. Способ по п. 18, причем соединение представляет собой соединение формулы (I), где R представляет собой 3-(трифторметокси)фенил.

20. Способ по п. 18, при этом кожная побочная реакция выбрана из угревой сыпи, папуло-пустулезной сыпи, аномального роста волос на волосистой части головы, аномального роста волос на лице, аномального роста волос, аномального роста ресниц, паронихии с пиококковыми гранулемами или без таковых, телеангиоэктазии и их

комбинаций.

21. Способ по п. 18, причем кожная побочная реакция представляет собой угревую сыпь.

22. Способ по п. 18, причем субъекта лечили ингибитором EGFR, ингибитором PI3K, ингибитором MEK или их комбинацией до введения композиции, включающей соединение формул (I), (II) или (III).

23. Способ по п. 18, причем ингибитор EGFR выбран из Iressa (гефитиниба), Tarceva (эрлотиниба), Tykerb (лапатиниба), Erbitux (цетуксимаба), Vectibix (панитумумаба), Caprelsa (вандетаниба), Portrazza (нецитумумаба), Tagrisso (осимертиниба) и их комбинаций.

24. Способ по п. 18, причем ингибитор PI3K выбран из GDC-0980 (апитолизиба), GDC-0941 (пиктилизиба), BAY 80-6946 (копанлизиба), BKM120 (пупарлизиба), NVP-BEZ235 (дактолизиба), IPI 145 (дувелизиба), иделализиба (GS-1101 или CAL-101), вортманнина, LY294002 и их комбинаций.

25. Способ по п. 18, при котором ингибитор MEK выбран из траметиниба (GSK1120212), кобиметиниба (XL518), биниметиниба (MEK162), селуметиниба, PD-325901, CI-1040, PD035901, UO126, TAK-733 и их комбинаций.

26. Способ по п. 18, в котором композицию вводят местно.

27. Способ по п. 18, в котором композиция, вводимая местным путем, имеет форму геля, гидрогеля, мази, крема, аэрозоля, кожного пластыря, пенки, лосьона или жидкости.

28. Способ по п. 18, в котором композицию вводят системно, и системное введение выбрано из энтерального введения и парентерального введения.

29. Способ по п. 18, в котором способ снижает тяжесть или предупреждает обострение кожной побочной реакции.

RU 2020108782 A

RU 2020108782 A