



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008140382/04, 14.03.2007

(30) Конвенционный приоритет:
16.03.2006 US 60/783,175

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2010 Бюл. № 12

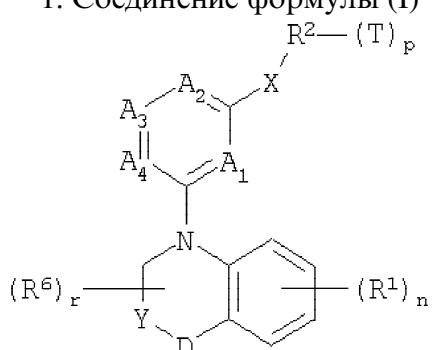
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 16.10.2008(86) Заявка РСТ:
US 2007/006424 (14.03.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/109045 (27.09.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
БАТТ Дэвид Брайан (US),
БЕРЛИ Рене (CH),
БОЛЬД Гуидо (CH),
КАРАВАТТИ Джорджо (CH),
РАМСИ Тимоти Майкл (US)

RU 2008140382 A

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, НАПРИМЕР, ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ МЕЛНОМЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство для применения в качестве фармацевтического препарата,

в которой каждый из A₁, A₂, A₃, A₄ независимо выбирают из группы N или группы C-R³, где R³ представляет собой H или заместитель группы C и где, по крайней мере, один из A₁, A₂ и A₄ представляет собой N;

X представляет собой связывающую группу, представляющую собой группу N-H, замещенную амино группу, O или S;

R¹ представляет собой заместитель ароматического кольца, и n является целым

RU 2008140382 A

числом от 0 до 4;

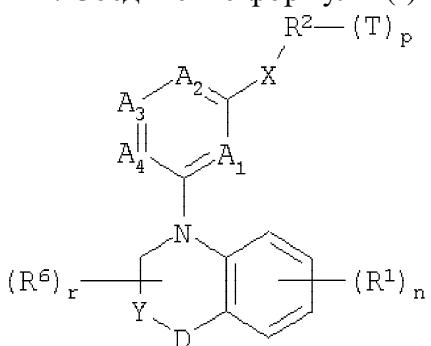
Y и D независимо выбраны из O, S, CH₂, NH; C, замещенного R⁶; или N, замещенного R⁶;

R⁶ является заместителем кольца, которое содержит Y и D, и г представляет собой целое число от 0 до максимального числа приемлемых валентностей кольца;

R² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из гидрокарбильной или гетероциклической группы;

Т выбран из H, галогена, O-R⁹, S-R⁸, SO-R⁸, SO₂-R⁸, SO₂-N(R⁸)₂, SO₂-NR¹⁰ или SO₂-галогена, где R⁸ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, циклоалкила, гетероциклила или арила; и R⁹ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, циклоалкил, гетероциклик или арил, и NR¹⁰ представляет собой гетероциклическое кольцо, включающее азот; и р является целым числом от 0 до 5.

2. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство, в которой каждый из A₁, A₂, A₃, A₄ независимо выбирают из группы N или группы C-R³, где R³ представляет собой H или заместитель группы C и где, по крайней мере, один из A₁, A₂ и A₄ представляет собой N;

X представляет собой связывающую группу, выбранную из группы N-H, замещенной амино группы, O или S;

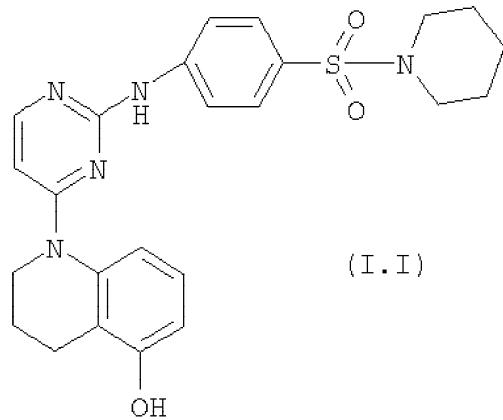
R¹ представляет собой заместитель ароматического кольца, и n является целым числом от 0 до 4;

Y и D независимо выбраны из O, S, CH₂, NH; C, замещенного R⁶; или N, замещенного R⁶;

R⁶ является заместителем кольца, которое содержит Y и D, и г представляет собой целое число от 0 до максимального числа приемлемых валентностей кольца;

R² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из гидрокарбильной или гетероциклической группы;

Т выбран из H, галогена, O-R⁹, S-R⁸, SO-R⁸, SO₂-R⁸, SO₂-N(R⁸)₂, SO₂-NR¹⁰ или SO₂-галогена, где R⁸ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, циклоалкила, гетероциклила или арила; и R⁹ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, циклоалкил, гетероциклик или арил, и NR¹⁰ представляет собой гетероциклическое кольцо, включающее азот; и р является целым числом от 0 до 5, и где соединение не представляет собой:



3. Соединение по п.1, в котором A_1 и A_2 являются N, и A_3 и A_4 представляют собой группу $C-R^3$.
4. Соединение по п.1, в котором A_3 и A_4 представляют собой группу C-H.
5. Соединение по п.1, в котором X представляет собой группу N-H.
6. Соединение по п.1, в котором R^1 или каждый R^1 , независимо друг от друга, выбраны из группы OH, O-алкила, группы SH, S-алкила, галогена, замещенного или незамещенного амина, CF_3 или C_1-C_4 алкила.
7. Соединение по п.6, в котором R^1 представляет собой OH.
8. Соединение по п.1, в котором n равно 1.
9. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой CH_2 .
10. Соединение по п.1, в котором D представляет собой CH_2 .
11. Соединение по п.1, в котором R^2 выбран из замещенной или незамещенной алифатической, алициклической или ароматической группы.
12. Соединение по п.1 для применения в лечении одного или нескольких заболеваний, опосредованных тирозинкиназой или серин/треонин киназой и подобными киназами.
13. Соединение по п.1 для применения в ингибировании активности рецепторов IKK, PDGF-R, Kdr, c-Src, Her-1, Her-2, c-Kit, c-Abl, Ins-r, Tek, Flt-1, Flt-3, Flt-4, c-Abi и FGFR-1, Eph (например, EphB4), CDK1, CDK2 и RET у теплокровного животного.
14. Соединение по п.13 для применения в ингибировании активности RAF киназы у теплокровного животного.
15. Соединение по п.12, в котором указанное заболевание выбрано из одного или нескольких заболеваний таких, как ангиогенез, рак, рост опухоли, атеросклероз, старческая дистрофия желтого пятна, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания, нейротравматические заболевания, хронические нейродегенеративные заболевания, боль, мигрень или гипертрофия сердца.
16. Соединение по п.12 для применения в лечении меланомы.
17. Соединение по п.14 для применения в лечении заболевания, характеризующегося активированной мутантной B-RAF киназой.
18. Применение соединения по одному любому из пп.1-11 для изготовления лекарственного средства для использования в лечении заболеваний, опосредованных тирозинкиназой или серин/треонин киназой и подобными киназами.
19. Применение соединения по одному любому из пп.1-11 для изготовления лекарственного средства для использования в лечении ангиогенеза, рака, роста опухоли, атеросклероза, старческой дистрофии желтого пятна, диабетической ретинопатии, воспалительных заболеваний, нейротравматических заболеваний, хронических нейродегенеративных заболеваний, боли, мигрени или гипертрофии сердца.

20. Применение соединения по одному любому из пп.1-11 для изготовления лекарственного средства для использования в лечении меланомы.

21. Применение соединения по одному любому из пп.1-11 для изготовления лекарственного средства для использования в лечении заболевания, характеризующегося активированной мутантной B-RAF киназой.

22. Применение по п.18, в котором указанное соединение вводится в отдельном виде.

23. Применение по п.18, в котором указанное соединение вводится в комбинации, по крайней мере, с одним другим противораковым агентом.

24. Применение по п.23, в котором указанный, по крайней мере, один другой противораковый агент выбран из ингибиторов протеазы, ингибиторов киназы рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторов киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, цитотоксических средств, антимитотических агентов, координационных комплексов с платиной, противоопухолевых антибиотиков, алкилирующих агентов, эндокринных агентов, андрогенов, антиандрогенов, эстрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и аналогов соматостатина и соединений, которые предназначены для фермента или рецептора, в отношении которых наблюдается повышенная экспрессия и/или они иначе вовлечены в определенный метаболический путь, который активируется в клетке опухоли, ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов треонин- или тирозинкиназы, ингибиторов киназы рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторов киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторов фактора роста фибробластов, ингибиторов рецептора инсулиноподобного фактора роста, ингибиторов киназы рецептора фактора роста тромбоцитов, ингибиторов метионин аминопептидазы, ингибиторов протеасомы, ингибиторов циклооксигеназы или ингибиторов гистон деацетилазы.

25. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по одному любому из пп.1-11.