



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006122853/04, 26.11.2004

(30) Конвенционный приоритет:
28.11.2003 GB 0327734.0
10.08.2004 GB 0417805.9

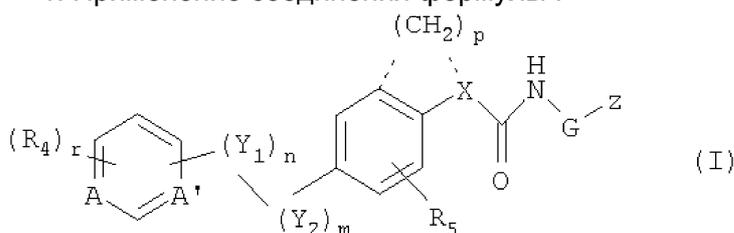
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2008 Бюл. № 1

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.06.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/013459 (26.11.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/051366 (09.06.2005)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
БОЛЬД Гуидо (CH),
КАРАВАТТИ Джорджо (CH),
ФЛЕРСХАЙМЕР Андреас (CH),
ГУАНЬЯНО Вито (CH),
ИМБАХ Патрисья (CH),
МАСУЯ Кейчи (JP),
РЕЗЕЛЬ Иоганнес (CH),
ФАУПЕЛЬ Андреа (CH),
ГАРСИА-ЭЧЕВЕРРИЯ Карлос (CH)

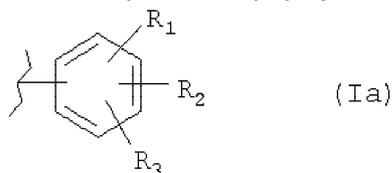
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАРИЛМОЧЕВИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗАВИСИМЫХ ОТ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Формула изобретения

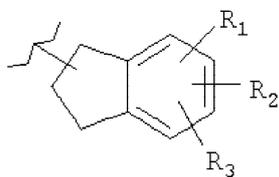
1. Применение соединения формулы I



где G означает отсутствующий радикал, (низш.)алкилен или C₃-C₅циклоалкилен, а Z означает радикал формулы Ia



или G означает отсутствующий радикал, а Z означает радикал формулы Ib



(Ib)

A означает CH, N или N→O, а A' означает N или N→O, при условии, что не более чем один из A и A' может означать N→O,

n равно 1 или 2,

m равно 0, 1 или 2,

p равно 0, 2 или 3,

r равно 0-5,

X означает NR, если p равно 0, где R означает водород или органическую фрагмент, или, если p равно 2 или 3, X означает азот, который вместе с группой (CH₂)_p и химическими связями, указанными пунктирными (прерывистыми) линиями (включая атомы, к которым они присоединены), образуют цикл, или

X означает СНК, где К означает (низш.)алкил или водород, а p равно нулю, при условии, что химические связи, указанные пунктирными линиями отсутствуют, если r равно нулю,

Y₁ означает O, S или CH₂,

Y₂ означает O, S или NH,

при условии, что (Y₁)_n-(Y₂)_m не включает группы O-O, S-S, NH-O, NH-S или S-O,

каждый R₁, R₂, R₃ и R₅ независимо друг от друга означает водород, или неорганический или органический фрагмент или любые два из них образуют мостиковую группу (низш.)алкилендиокси, связанную через атомы кислорода, а оставшийся один из этих фрагментов означает водород или неорганический или органический фрагмент,

и R₄ (присутствующий, если r не равно нулю) означает неорганический или органический фрагмент,

или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения RET-зависимых заболеваний.

2. Применение по п.1, где RET-зависимое заболевание означает RET-зависимое опухолевое заболевание.

3. Применение по п.2, где RET-зависимое опухолевое заболевание выбирают из рака толстой кишки, рака легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака щитовидной железы.

4. Применение по п.3, где рак означает рак щитовидной железы.

5. Производное N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранное из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его соль.

6. Фармацевтическая композиция, включающая производное N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранное из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Производное N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранное из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении животного или человека, особенно для лечения зависимого от протеинкиназы заболевания.

8. Соединение по п.7, где зависимое от протеинкиназы заболевание, подлежащее лечению, означает заболевание, зависимое от протеинтирозинкиназы, особенно пролиферативное заболевание, зависимое от любой одной или более следующих протеинтирозинкиназ: c-Abl, Vcr-Abl, Flt-3, RET, VEGF-R и/или Tek, особенно Flt-3.

9. Применение производного N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранного из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его фармацевтически приемлемой соли, для использования при лечении зависимого от протеинкиназы заболевания.

10. Применение производного N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранного из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для использования при лечении зависимого от протеинкиназы заболевания.

11. Применение по п.9 или 10, где зависимое от протеинкиназы заболевание означает заболевание, зависимое от протеинтирозинкиназы, особенно пролиферативное заболевание, зависимое от любой одной или более следующих протеинтирозинкиназ: c-Abl, Vcr-Abl, Flt-3, RET, VEGF-R и/или Tek, особенно Flt-3.

12. Способ лечения заболевания, чувствительного к ингибированию протеинкиназы (особенно тирозинпротеинкиназы), включающий введение теплокровному животному, например человеку, которому необходимо такое лечение, профилактически или предпочтительно терапевтически эффективного количества производного N-[4-(пиримидин-4-илокси)фенил]-N'-фенилмочевины, выбранного из группы, включающей соединения, описанные в примерах 1-67, 68-70 или 71-95, или его фармацевтически приемлемой соли.