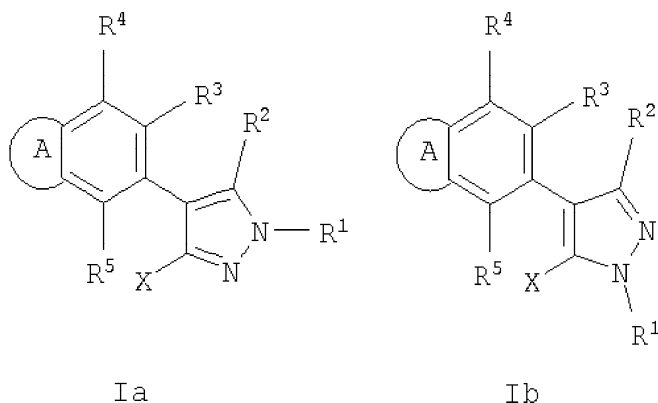




ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2007133111/04**, **02.02.2006**(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2005 US 60/650,050(43) Дата публикации заявки: **10.03.2009 Бюл. № 7**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.09.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/003654 (02.02.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/084015 (10.08.2006)Адрес для переписки:
**103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. С.Б.Фелицыной**(71) Заявитель(и):
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US),
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)**(72) Автор(ы):
**ЛЭЙРД Эллен (US),
ЛИССИКАТОС Джозеф П. (US),
УЭЛШ Майк (US),
ГРИНА Джонас (US),
ХАНСЕН Джош (US),
НЬЮХАУС Брэд (US),
ОЛИВЕРО Алан (US),
ТОПОЛАВ Джордж (US)**(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ RAF, И СПОСОБЫ**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение, выбранное из соединений формул Ia и Ib



и его стереоизомеры, таутомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, где кольцо А представляет собой (i) 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из О, N и S, (ii) 5 или 6-членное карбоциклическое кольцо необязательно конденсированное с 5- или 6-членным гетероциклом или (iii) фенильное кольцо, в котором указанные гетероциклическое, карбоциклическое и фенильное кольца необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из F, Cl, Br, I, -C(=Y)R²⁰, -C(=Y)OR²⁰, -C(=Y)NR²⁰R²¹, NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(=Y)R²¹, -NR²⁰C(=Y)OR²¹, -NR²³C(=Y)NR²⁰R²¹, =NOR²⁰, =NR²⁰, =N+(O)OR²⁰, =NNR²⁰R²¹, =O, -OR²⁰, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=

$Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $=S$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=$

$Y)NR^{20}R^{21}$, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{20} арила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_2 - C_{20} гетероциклила и защитной группы, и где указанные алкил, алкенил, алкинил, арил, карбоциклил и гетероциклил необязательно и независимо замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=$

$Y)NR^{20}R^{21}$, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{20} арила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_2 - C_{20} гетероциклила;
 X выбран из C_2 - C_{20} гетероциклила, C_3 - C_{12} карбоциклила и C_6 - C_{20} арила, где указанные гетероцикл, карбоциклил и арил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила и C_2 - C_{20} гетероциклила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероциклила;

R^1 выбран из H , C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, $(C_1$ - C_8 алкил) $NR^{20}R^{21}$, C_2 - C_{20} гетероциклила, C_3 - C_{12} карбоциклила и C_6 - C_{20} арила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, карбоциклил и арил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, OR^{20} , CN , $C(=O)NR^{20}R^{21}$, $C(=O)OR^{20}$, алкила, $(C_1$ - C_8 алкил) $NR^{20}R^{21}$ и гетероциклила;

R^2 выбран из H , F , Cl , Br , I , $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила и C_2 - C_{20} гетероциклила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероциклила; или

R^1 и R^2 формулы Ia вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют насыщенное, частично насыщенное или ароматическое 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, независимо выбранных из O , N и S , где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из F , Cl , Br , I , $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=$

$Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила и C_2 - C_{20} гетероциклила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероциклила;

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила и C_2 - C_{20} гетероциклила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероциклила; или

R^{20} и R^{21} независимо выбраны из H, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{20} арила, C_2 - C_{20} гетероциклила и защитной группы, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^a$, $-C(=Y)OR^a$, $-C(=Y)NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(=Y)R^a$, $-OC(=Y)NR^aR^b$, $-OS(O)_2(OR^a)$, $-OP(=Y)(OR^a)(OR^b)$, $-OP(OR^a)(OR^b)$, $-P(=Y)(OR^a)(OR^b)$, $-P(=Y)(OR^a)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(OR^a)$, $-S(O)_2(OR^a)$, $-SC(=Y)R^a$, $-SC(=Y)OR^a$, и $-SC(=Y)NR^aR^b$; или

R^{20} и R^{21} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, алкила, алкенила и алкинила;

R^{23} представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_6 - C_{20} арил, C_2 - C_{20} гетероциклил или защитную группу;

R^a и R^b представляют собой независимо H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_6 - C_{20} арил или C_2 - C_{20} гетероциклил;

Y представляет собой независимо O, S, NR^{20} , $+N(O)R^{20}$, $N(OR^{20})$ или $N-(O)(OR^{20})$ или $N-NR^{20}R^{21}$; и

защитная группа выбрана из триалкилсилила, диалкилфенилсилила, бензоата, бензила, бензилоксиметила, метила, метоксиметила, триарилметила, фталимида, трет-бутоксикарбонила (BOC), бензилоксикарбонила (CBz), 9-флуоренилметилениоксикарбонила (Fmoc) и тетрагидропиранила.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой H.

3. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил.

4. Соединение по п.3, где R^1 представляет собой метил.

5. Соединение по п.3, где R^1 представляет собой алкил, замещенный $NR^{20}R^{21}$.

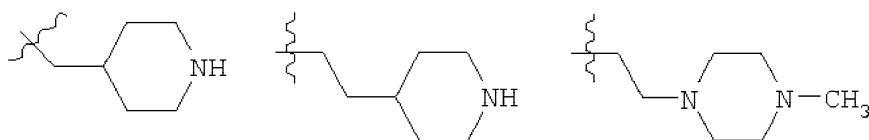
6. Соединение по п.5, где R^1 представляет собой $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$ или $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$.

7. Соединение по п.5, где R^1 представляет собой $CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)OCH_3$.

8. Соединение по п.5, где R¹ представляет собой CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH.

9. Соединение по п.3, где R¹ представляет собой алкил, замещенный гетероциклилом.

10. Соединение по п.9, где R¹ выбран из структур



11. Соединение по п.3, где R¹ представляет собой алкил, замещенный OR²⁰.

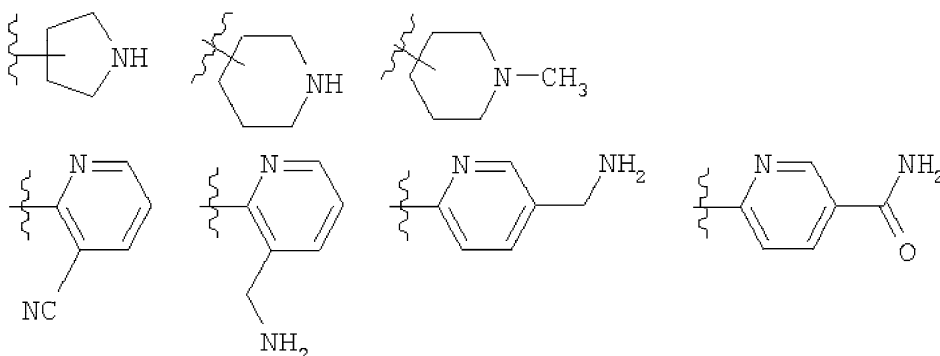
12. Соединение по п.11, где R¹ представляет собой CH₂CH₂OH или CH₂CH(OH)CH₂OH.

13. Соединение по п.3, где R¹ представляет собой алкил, замещенный C(=O)OR²⁰.

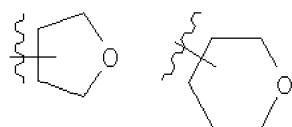
14. Соединение по п.13, где R¹ представляет собой CH₂C(=O)OH.

15. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

16. Соединение по п.15, где R¹ выбран из структур

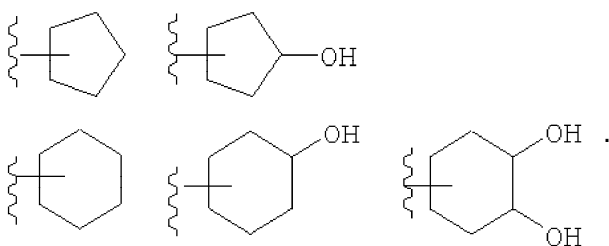


17. Соединение по п.15, где R¹ выбран из структур



18. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой необязательно замещенный карбоциклил.

19. Соединение по п.18, где R¹ выбран из структур



20. Соединение по п.1, где X представляет собой необязательно замещенный арил.

21. Соединение по п.20, где X представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, антрацил, бифенил, индалил или тетрагидронафтил.

22. Соединение по п.1, где X представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

23. Соединение по п.22, где X представляет собой необязательно замещенный 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 2-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил или 5-оксазолил.

24. Соединение по п.22, где X представляет собой необязательно замещенный 4-пиридил.

25. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, цикlopентила, циклогексила,

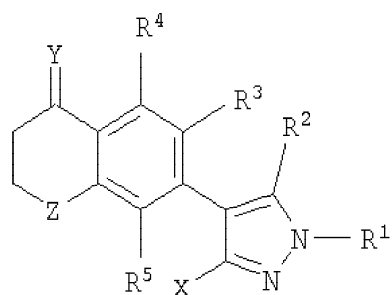
циклогексенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридила, пиперазинила, пирролидинила, пиридила, пиримидинила, дигидротиофенила, тиофенила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, и пиразолила.

26. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 формулы Ia вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранных из O, N и S.

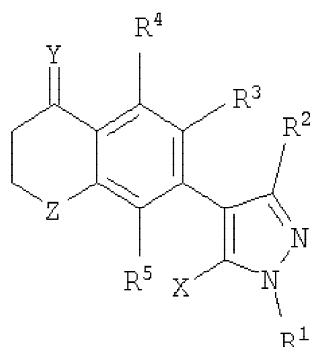
27. Соединение по п.26, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное пиримидиновое кольцо.

28. Соединение по п.26, где кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридила, пиперазинила, пирролидинила, пиридила, пиримидинила, дигидротиофенила, тиофенила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила и пиразолила.

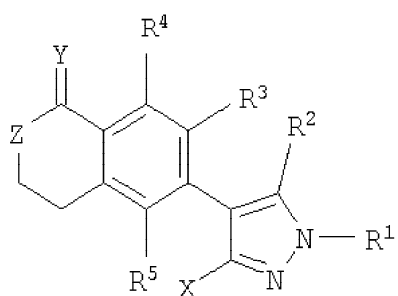
29. Соединение по п.1, выбранное из соединений формул IIa-h и IIIa-f



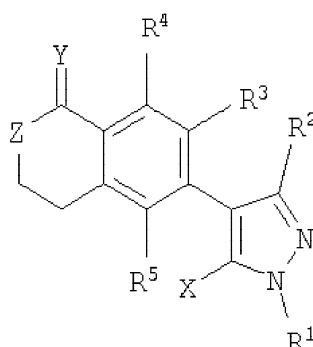
IIa



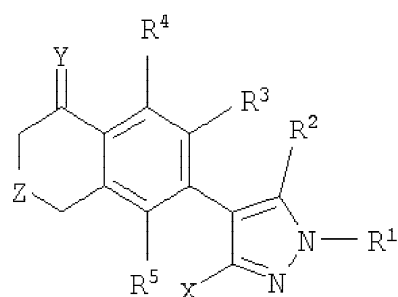
IIb



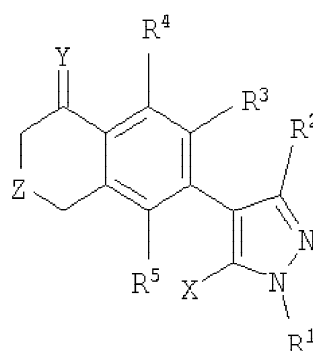
IIc



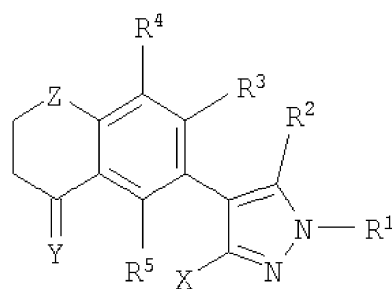
IIId



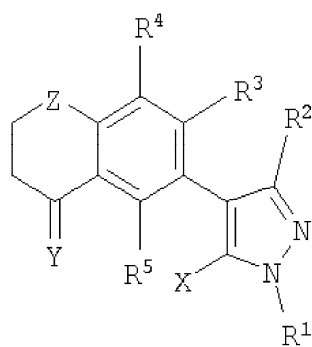
IIe



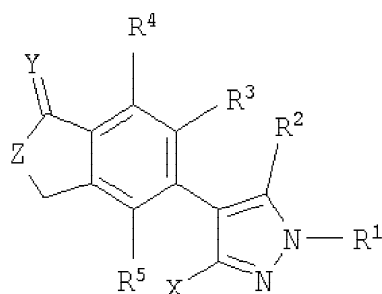
IIIf



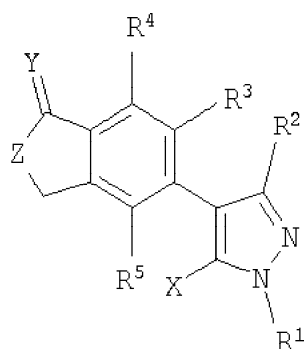
IIg



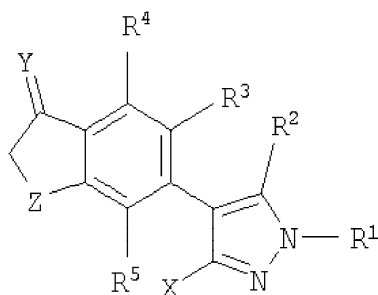
IIh



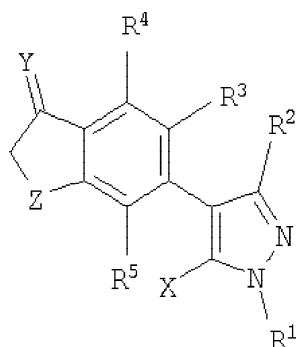
IIIIa



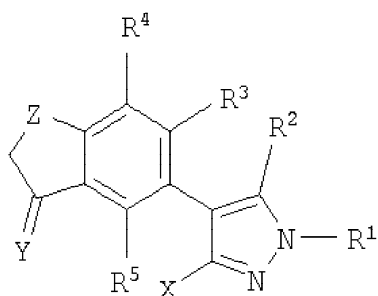
IIIIb



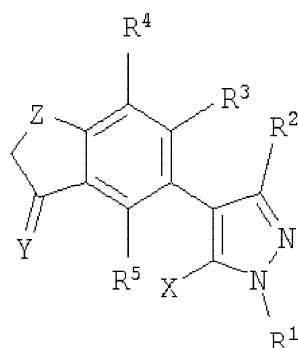
IIIIc



IIIIId



IIIIe



IIIIIf

где Z выбран из $CR^{20}R^{21}$, $C(=Y)$, NR^{20} , O и S.

30. Соединение по п.29, где Z представляет собой CH_2 .

31. Соединение по п.29, где Z представляет собой O.

32. Соединение по п.29, где Y представляет собой O.

33. Соединение по п.29, где Y представляет собой $N-OR^{20}$.

34. Соединение по п.29, где Y представляет собой $N-OH$.

35. Соединение по п.29, где Z представляет собой O и Y представляет собой $N-OR^{20}$.

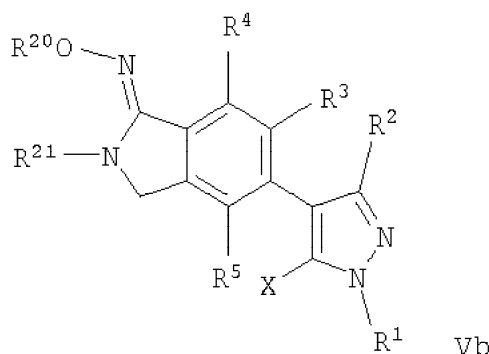
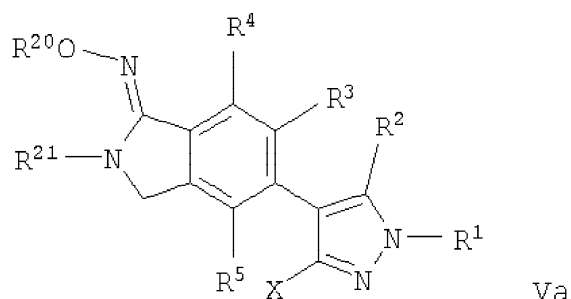
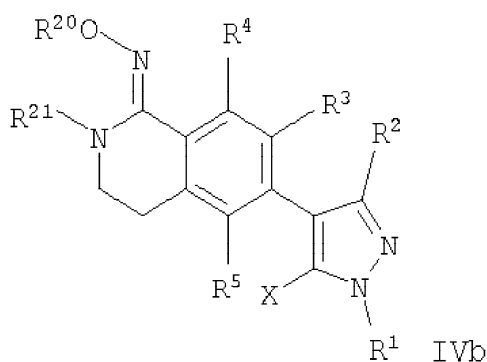
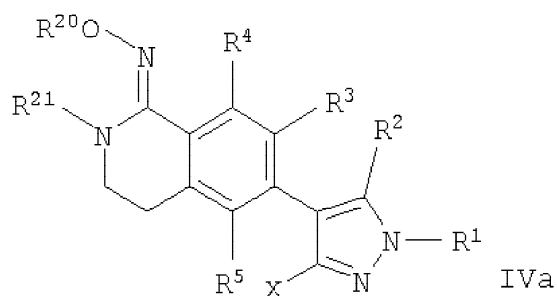
36. Соединение по п.29, где Z представляет собой CH_2 и Y представляет собой $N-OR^{20}$.

37. Соединение по п.29, выбранное из соединений формул IIa, IIc, IIe, IIg, IIIa,

IIIs и IIIf, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранных из O, N и S.

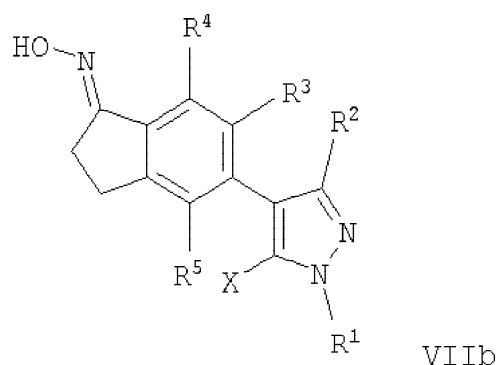
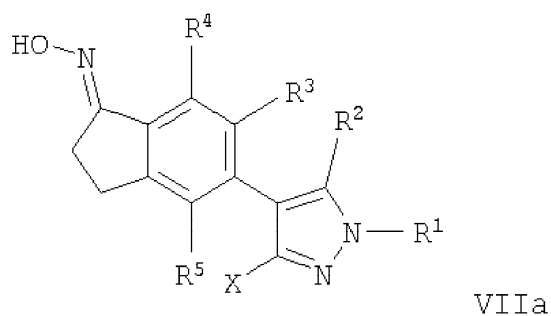
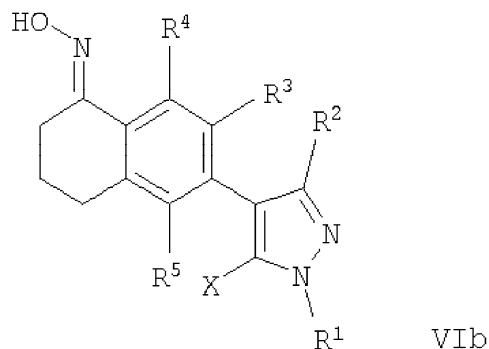
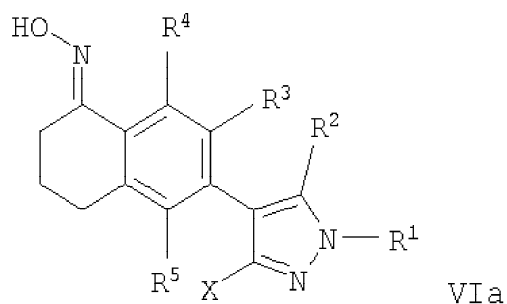
38. Соединение по п.37, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное пиримидиновое кольцо.

39. Соединение по п.29, выбранное из соединений формул IVa, IVb, Va и Vb



40. Соединение по п.39, выбранное из соединений формул IVa и Va, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранных из O, N и S.

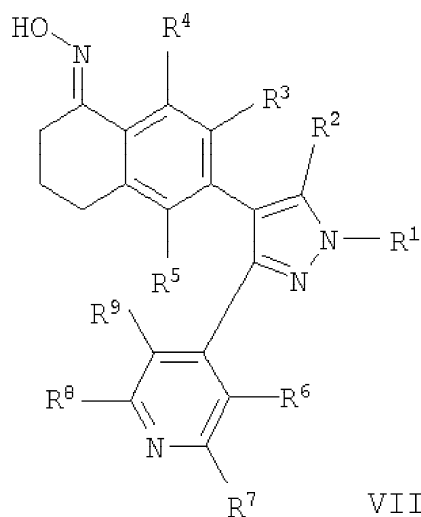
41. Соединение по п.29, выбранное из соединений формул VIa, VIb, VIIa и VIIb



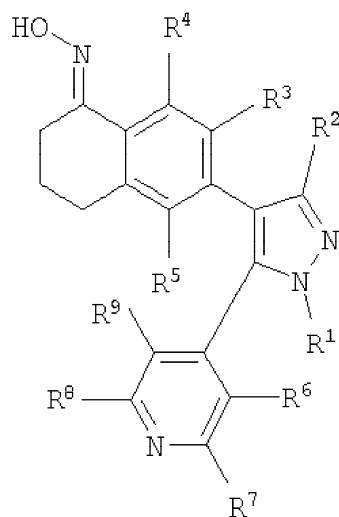
42. Соединение по п.41, где R^1 и R^2 формул VIa и VIIa вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранные из O, N и S.

43. Соединение по п.42, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное пиримидиновое кольцо.

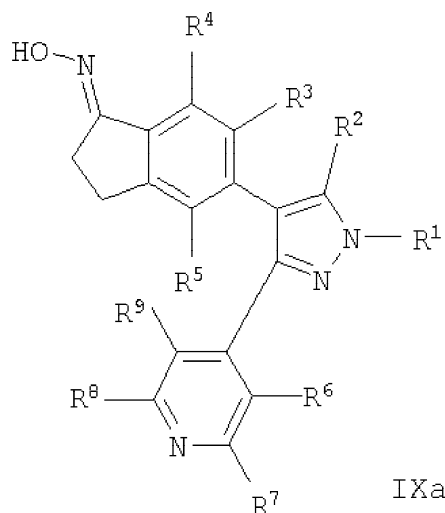
44. Соединение по п.41, выбранное из соединений формул VIIIa, VIIIb, IXa и IXb



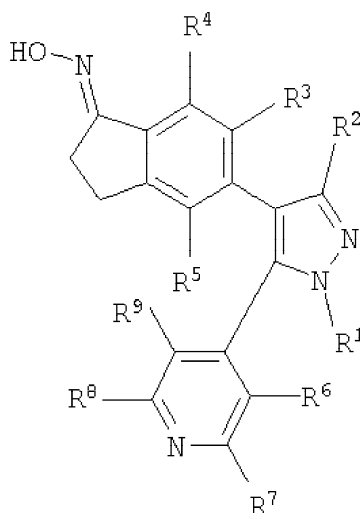
VIIIa



VIIIb



IXa



IXb

где R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила, и C_2 - C_{20} гетероциклила, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил и гетероциклил необязательно замещены одной или несколькими группами независимо выбранными из F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероциклила.

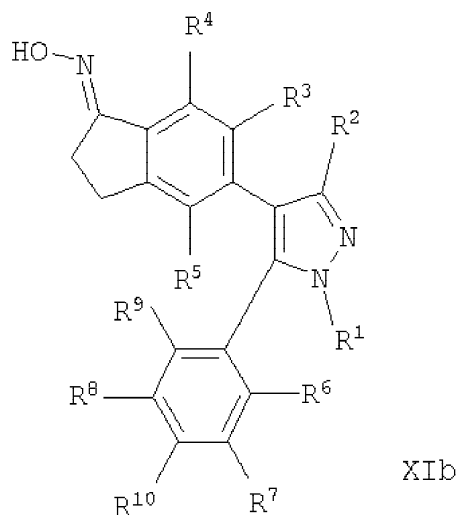
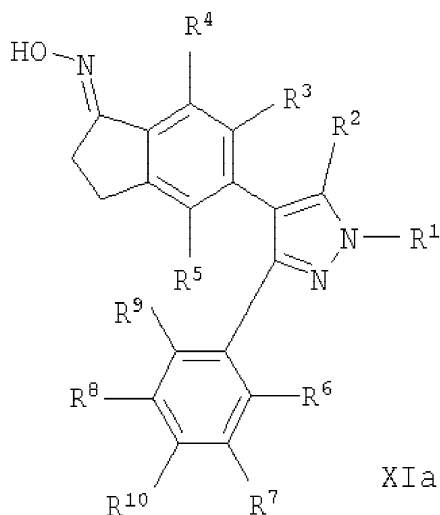
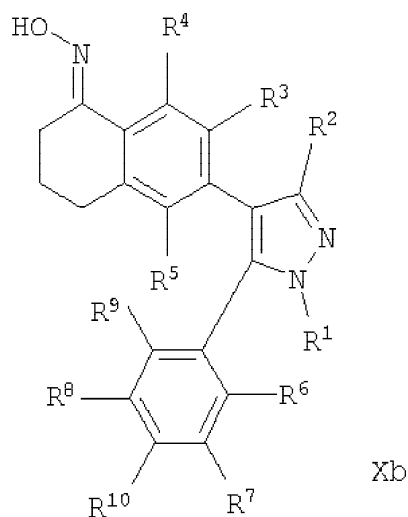
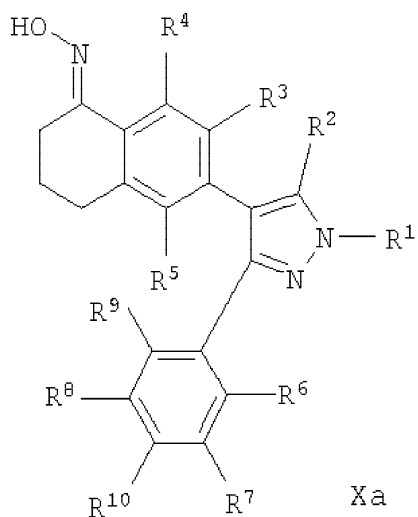
45. Соединение по п.44, где R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляют собой H.

46. Соединение по п.44, где R^6 , R^7 , R^8 и R^9 представляют собой H.

47. Соединение по п.44, где R^1 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил.

48. Соединение по п.44, где R^1 и R^2 формул VIIIa и IXa вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранные из O, N и S.

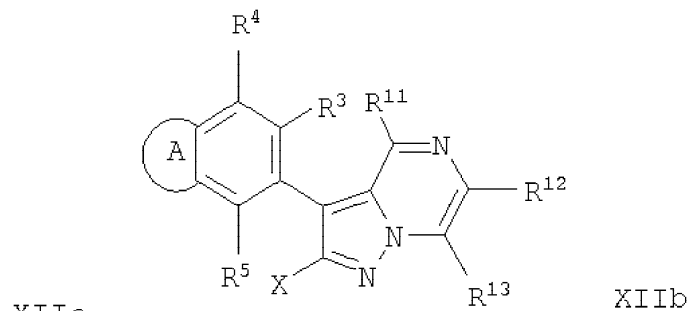
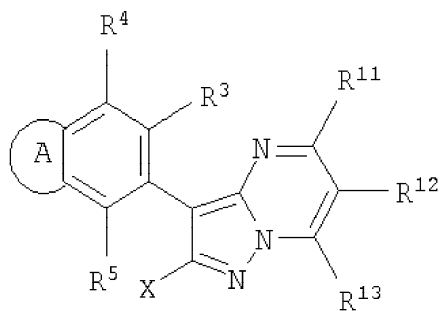
49. Соединение по п.29, выбранное из соединений формул Xa, Xb, XIa и XIb

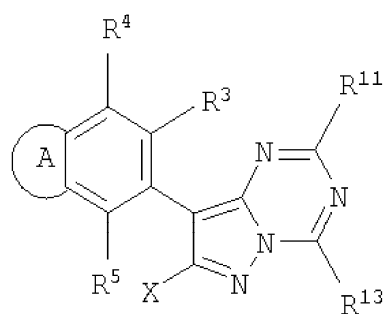


где R^6, R^7, R^8, R^9 , и R^{10} независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, $-OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $NR^{23}C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=Y)R^{20}$, $-OC(=Y)OR^{20}$, $-OC(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-OS(O)_2(OR^{20})$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-P(=Y)(OR^{23})NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$, $-S(O)(OR^{20})$, $-S(O)_2(OR^{20})$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-SC(=Y)OR^{20}$, $-SC(=Y)NR^{20}R^{21}$, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_3 - C_{12} карбоциклила, C_6 - C_{20} арила и C_2 - C_{20} гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил и гетероцикл необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, OR^{20} , $NR^{20}R^{21}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероцикла.

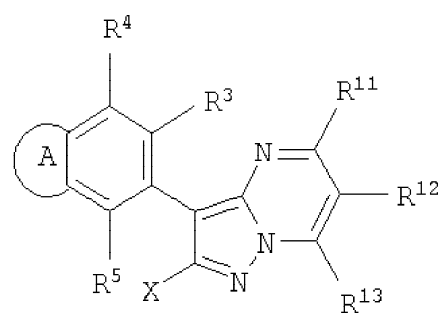
50. Соединение по п.49, где R^1 и R^2 формул Xa и XIa вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере два гетероатома, выбранных из O, N и S.

51. Соединение по п.1, выбранное из соединений формул XIIa-d и XIIIa-j

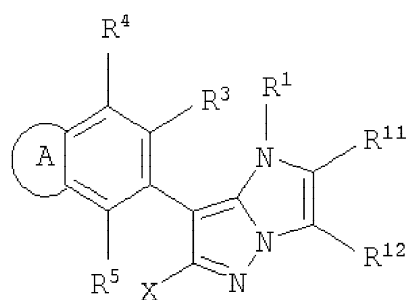




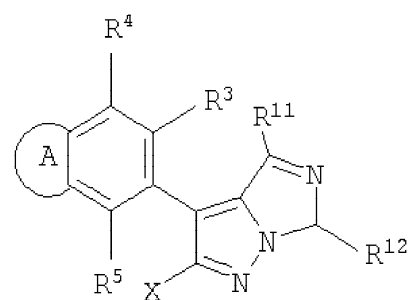
XIIIf



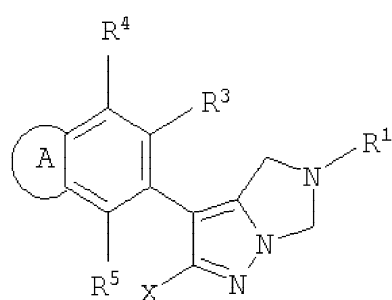
XIIId



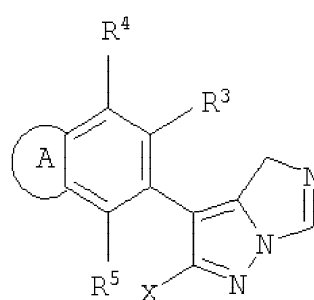
XIIIId



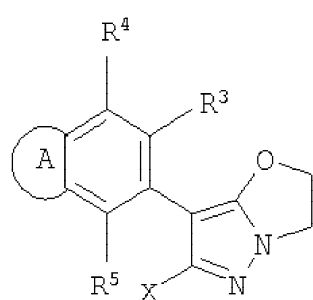
XIIIIf



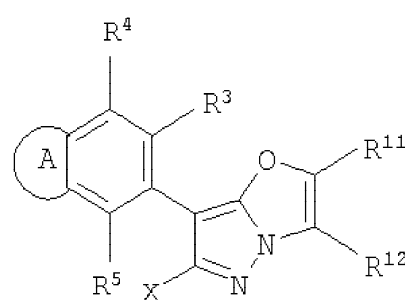
XIIIId



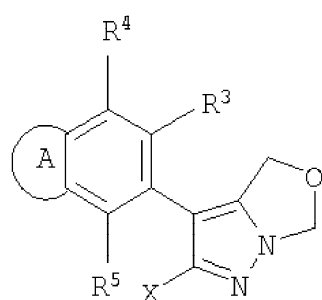
XIIIId



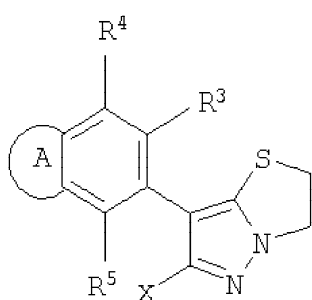
XIIIId



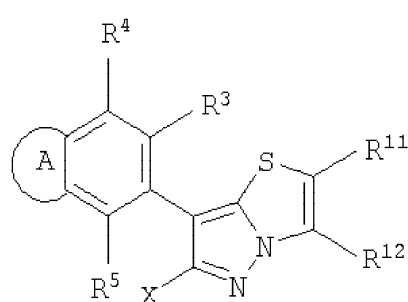
XIIIId



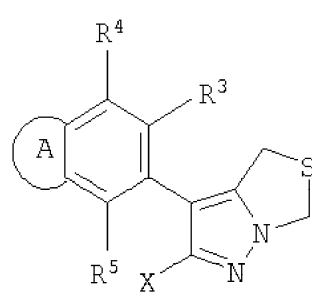
XIIIId



XIIIId



XIIIId



XIIIId

где R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, $-OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)R^{21}$, $-NR^{20}C(=Y)OR^{21}$, $-NR^{23}C(=$

Y)NR²⁰R²¹, -OC(=Y)R²⁰, -OC(=Y)OR²⁰, -OC(=Y)NR²⁰R²¹, -OS(O)₂(OR²⁰), -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -P(=Y)(OR²³)NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -S(O)(OR²⁰), -S(O)₂(OR²⁰), -SC(=Y)R²⁰, -SC(=Y)OR²⁰, -SC(=Y)NR²⁰R²¹, 5-7-членного циклического лактама, 5-7-членного циклического лактона, 5-7-членного циклического сультама, C₁-C₈алкила, C₂-C₈алкенила, C₂-C₈алкинила, C₃-C₁₂ карбоциклила, C₆-C₂₀арила, и C₂-C₂₀гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил и гетероцикл необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, OR²⁰, NR²⁰R²¹, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, алкила, алкенила, алкинила, карбоциклила, арила и гетероцикла.

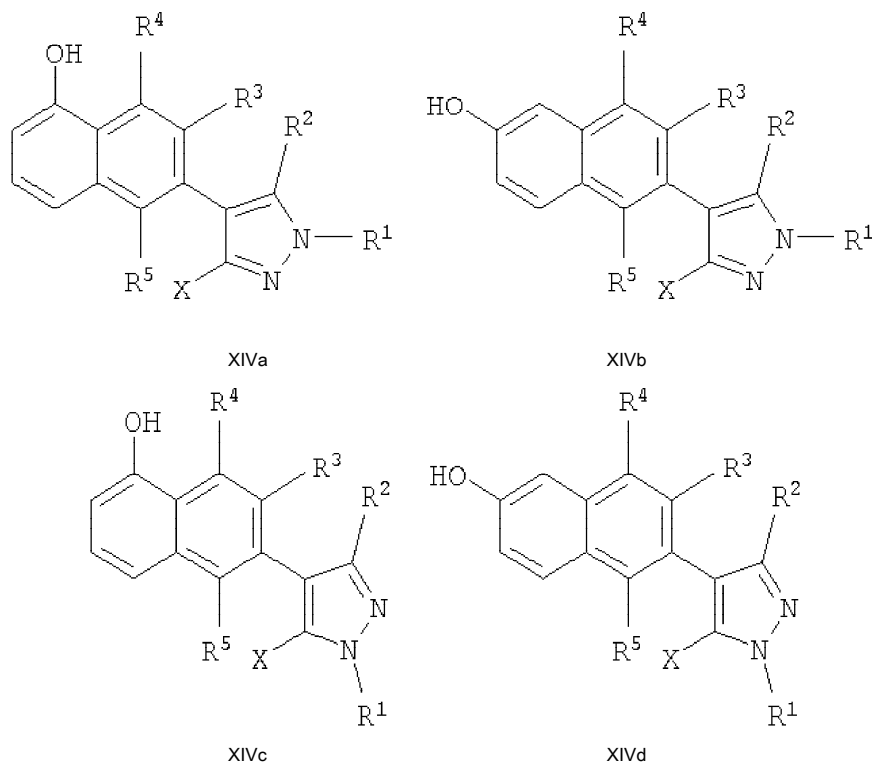
52. Соединение по п.51, где X выбран из фенила, нафтила и бифенила и их замещенных форм.

53. Соединение по п.51, где X выбран из 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-имидазолила, 4-имидазолила, 3-пиразолила, 4-пиразолила, 2-тиазолила, 4-тиазолила и 5-тиазолила и их замещенных форм.

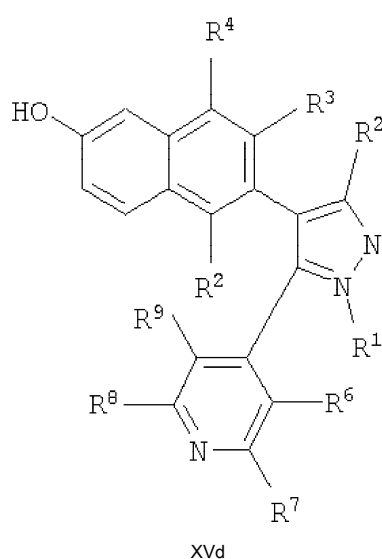
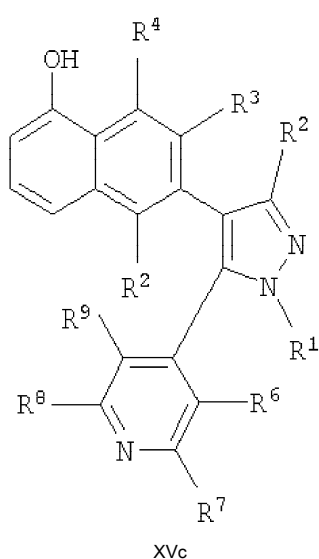
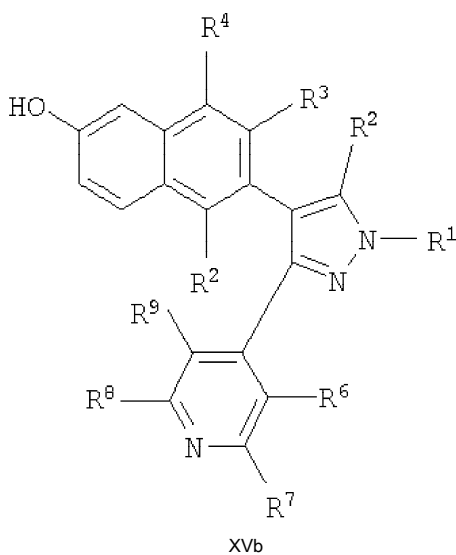
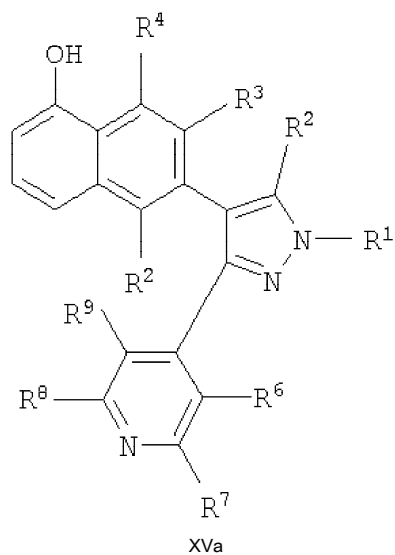
54. Соединение по п.51, где X представляет собой необязательно замещенный 4-пиридил.

55. Соединение по п.51, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридила, пиперазинила, пирролидинила, пиридила, пиримидинила, тиофенила и фенила.

56. Соединение по п.1, выбранное из соединений формул XIVa-d



57. Соединение по п.1, выбранное из соединений формул XVa-d



58. Соединение по п.1, выбранное из
- оксима 5-(1-(2-аминоэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3-аминопропил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(4-аминобутил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(пирролидин-3-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(пиперидин-4-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(4-метилпиперидинил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3R-тетрагидрофуранил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3S-тетрагидрофуранил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(4-тетрагидропиранил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(2-идроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3S-(1R-гидрокси)циклогексил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(2,3-дигидроксипропил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3-цианопиридин-2-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
 - оксима 5-(1-(3S-(1S-гидрокси)циклогексил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-

дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(3-аминометилпиридин-2-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(5-(аминометил)пиридин-2-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(3S-(1S,2R-дигидроксид)циклогексил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(3-метоксиацетамидопропил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(4-аминометилфенил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(5-(ацетамидо)пиридин-2-ил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-метил-5-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(2-гидроксиэтил)-5-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1.5-а]пиримидин-3-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(2S-(1S-гидроксид)циклопентил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-циклопентил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(2-(4-метилпиперазинил)этил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-бензофуран-3(2H)-она;
оксима 5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидрохромен-4-она;
5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(2-(2-гидроксиэтил)аминоэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
5-(1-(2-(4-метилпиперазинил)этил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин;
5-(2-гидроксиэтил-5-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин;
5-(1-(2S-(1S-гидроксид)циклопентил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин;
оксима 5-(1-(2-(N-пиперидил)этил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она;
5-(1-(4-пиперидил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]фенилпиразола;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
оксима 5-(1-(4-(N-метилпиперидил))-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
5-(3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-2-она;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-изохинолин-1-ола;
5-(1-метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-2-она;
оксима 5-(1-уксусная кислота-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-она;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-6-1Н-индола;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)изоиндолин-1,3-диона;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-бензо[d][1,3]диоксола;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-хиназолин-4(3H)-она;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-N-трет-бутилоксикарбонил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин;
5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-5-1Н-индола;

5-(1-(2-гидроксиэтил)-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-5-изоиндолин-1,3-диона;
оксима (Z)-5-(1-метил-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-она;
оксима (Z)-5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-она;
5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-имина;
6-(1-метил-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)нафталин-1-ола;
6-(1-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)нафталин-1-ола; и
6-(1-метил-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)нафталин-2-ола.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

60. Композиция по п.59, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент, выбранный из антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора, нейротрофического фактора, средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, средства для лечения заболевания печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета или агента для лечения иммунодефицитного состояния.

61. Композиция, содержащая соединение по п.1 в количестве заметно ингибирующем активность Raf киназ, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

62. Способ лечения или ослабления тяжести заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из рака, инсульта, диабета, увеличения печени, сердечно-сосудистого заболевания, болезни Альцгеймера, кистозного фиброза, вирусного заболевания, аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, рестеноза, псориаза, аллергических заболеваний, воспаления, неврологических нарушений, заболеваний, связанных с гормонами, состояний, связанных с трансплантацией органов, иммунодефицитных состояний, состояний, связанных с разрушением костей, пролиферативных нарушений, инфекционных заболеваний, состояний, связанных с гибелью клеток, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, хронической миелогенной лейкемии (CML), заболевания печени, патологических иммунных состояний с участием активации Т-клеток и расстройств ЦНС у больного, включающий стадию введения указанному больному терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

63. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который состоит во введении указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

64. Способ по п.63, в котором вид рака выбирают из рака груди, рака яичников, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичек, рака мочевого тракта, рака пищевода, рака гортани, глиобластомы, нейробластомы, рака желудка, рака кожи, кератоакантомы, рака легких, эпидермоидного плоскоклеточного рака, немелкоклеточной карциномы легких (NSCLC), мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы легких, рака кости, аденокарциномы, рака толстой кишки, аденомы, рака поджелудочной железы, аденокарциномы, рака щитовидной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, саркомы, меланомы, саркомы, карциномы мочевого пузыря, карциномы печени, карциномы легких и желчных протоков, карциномы почек, миелоидных нарушений, лимфоидных нарушений, лейкозного ретикулоэндотелиоза, рака ротовой полости и зева (оральный), рака губ, языка, рта, гортани, тонкого кишечника, ободочной и прямой кишки, толстого кишечника, прямой кишки, рака мозга и центральной нервной системы, болезни Ходжкина и лейкемии.

65. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, выбранного из рестеноза, кардиомегалии, атеросклероза, инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который состоит во введении указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

66. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, церебральной ишемии или нейродегенеративного заболевания, вызванного

травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичности или гипоксии, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который состоит во введении указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

67. Способ лечения воспалительных заболеваний, выбранных из ревматоидного артрита, псориаза, контактного дерматита и замедленных гиперчувствительных реакций, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который состоит во введении указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

68. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного препарата для профилактики или терапевтического лечения рака.

69. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного препарата для профилактики или терапевтического лечения сердечно-сосудистого заболевания.

70. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного препарата для профилактики или терапевтического лечения нейродегенеративного заболевания.

71. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного препарата для профилактики или терапевтического лечения воспалительного заболевания.

72. Набор для лечения гиперпролиферативного заболевания, содержащий
а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединения по п.1; и
б) инструкции по применению.

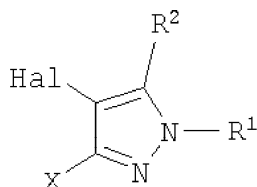
73. Набор по п.72, дополнительно содержащий (с) вторую фармацевтическую композицию, где вторая фармацевтическая композиция содержит второе соединение, обладающее антигиперпролиферативной активностью.

74. Набор по п.73, дополнительно содержащий инструкции для одновременного, последовательного или раздельного введения указанных первой и второй фармацевтических композиций больному, нуждающемуся в этом.

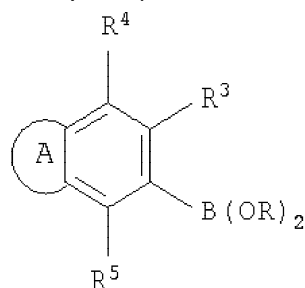
75. Набор по п.73, в котором первая и вторая фармацевтические композиции содержатся в отдельных контейнерах.

76. Набор по п.73, в котором первая и вторая фармацевтические композиции содержатся в одном и том же контейнере.

77. Способ получения соединения формулы Ia по п.1, включающий стадию взаимодействия галогенпиразольного производного

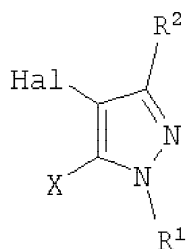


где Hal представляет собой I, Br или Cl, с производным бороновой кислоты, содержащим конденсированное кольцо A

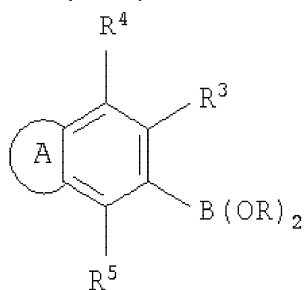


где R представляет собой H или C₁-C₈алкил.

78. Способ изготовления соединения формулы Ib по п.1, включающий стадию взаимодействия производного галогенпиразола,

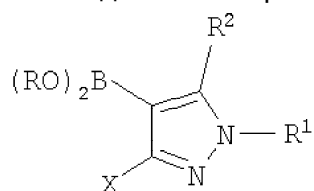


где Hal представляет собой I, Br или Cl, с производным бороновой кислоты, содержащим конденсированное кольцо A

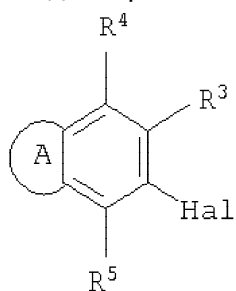


где R представляет собой H или C₁-C₈алкил.

79. Способ изготовления соединения формулы Ia по п.1, включающий стадию взаимодействия пиразольного производного бороновой кислоты

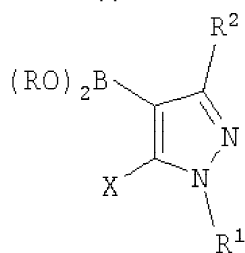


где R представляет собой H или C₁-C₈алкил, с галогензамещенным производным конденсированного кольца A

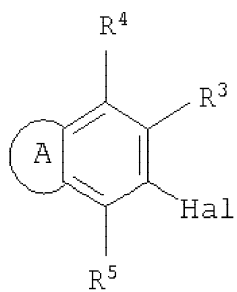


где Hal представляет собой I, Br или Cl.

80. Способ получения соединений формулы Ib по п.1, включающий стадию взаимодействия галогенпроизводного пиразола



где Hal представляет собой I, Br или Cl, с производным бороновой кислоты, содержащим конденсированное кольцо A



где R представляет собой H или C₁-C₈алкил.

RU 200713311 A

RU 200713311 A