РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2007 125 565** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/407 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2007125565/15, 07.12.2005**

(30) Конвенционный приоритет:
07.12.2004 GB 0426821.5

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2009 Бюл. № 2**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
09.07.2007

(86) Заявка PCT:
EP 2005/013102 (07.12.2005)

(87) Публикация PCT:
WO 2006/061199 (15.06.2006)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой, рег. № 11

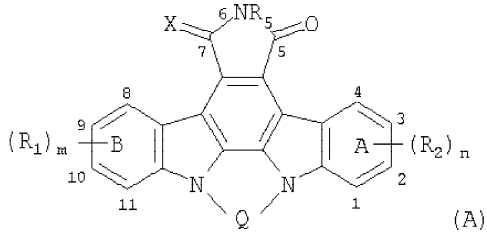
(71) Заявитель(и):
ДЗЕ БРИГХЭМ ЭНД ВИМИН`С ХОСПИТАЛ (US),
ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЬЮТ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ДЖИЛЛАЙЛЕНД Гэри Д. (US),
ГРИФФИН Джеймс Дуглас (US),
ЧЭНЬ Цзин (US),
АНДЕРСОН С. Кеннет (US)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СТАУРОСПОРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

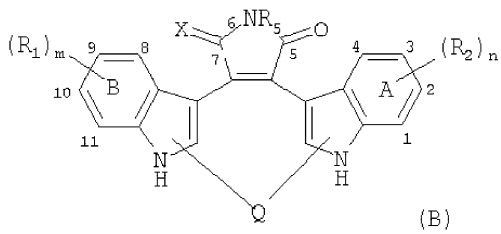
(57) Формула изобретения

1. Применение производных стауроспорина формулы



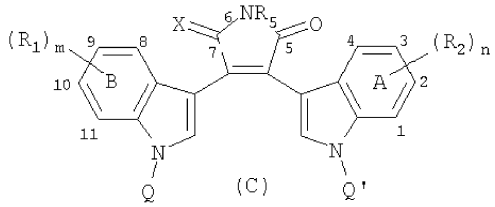
(A)

или



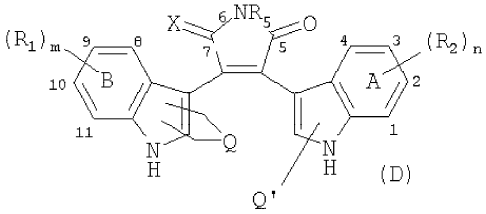
(B)

или



(C)

или



(D)

где R_1 и R_2 независимо означают незамещенный или замещенный алкил, водород, галоген, гидрокси, гидроксильную группу в виде простого или сложного эфира, амино, моно- или дизамещенный амино, циано, нитро, меркапто, замещенную меркаптогруппу, карбокси, карбоксигруппу в виде сложного эфира, карбамоил, N-моно- или N,N-(дизамещенный карбамоил), сульфо, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-(дизамещенный аминосульфонил),

n и m независимо равны от 0 до 4,

RU 2007125565 A

RU 2007125565 A

R_5 означает водород, алифатический, карбоциклический или карбоциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 29 атомов углерода, или гетероциклический или гетероциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 20 атомов углерода и до 9 гетероатомов, или ацил, содержащий до 30 атомов углерода,

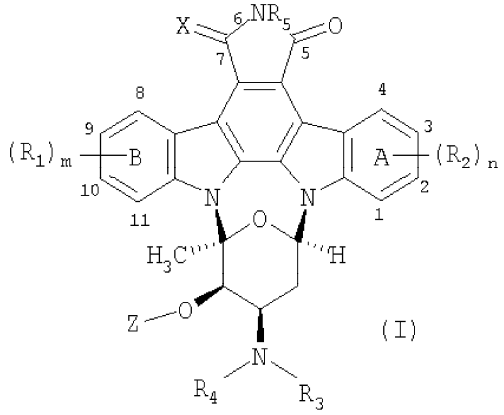
X означает 2 атома водорода, 1 атом водорода и группу гидрокси, атом кислорода или водород и (низш.)алкокси,

Q и Q' независимо означают фармацевтически приемлемый органический фрагмент или водород, галоген, гидрокси, гидроксильную группу в виде простого или сложного эфира, амино, моно- или дизамещенный амино, циано, нитро, меркапто, замещенную меркаптогруппу, карбокси, карбоксигруппу в виде сложного эфира, карбамоил, N-моно- или N,N-(дизамещенный карбамоил), сульфо, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-(дизамещенный аминосульфонил),

или их солей, если в состав соединения входит по крайней мере одна солеобразующая группа, или их гидрированных производных,

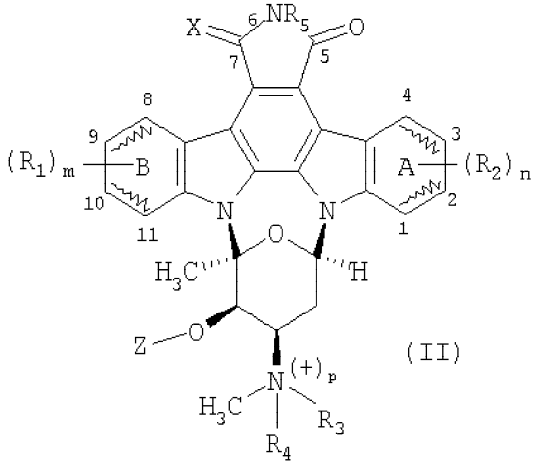
для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения заболевания, опосредованного нарушением сигнальных путей киназы ras или FGFR3 и/или транскрипции гена c-fos.

2. Применение производного стауроспорина формулы



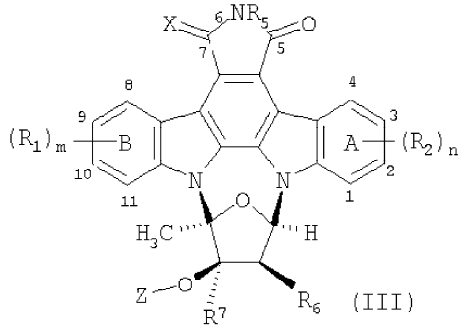
(I)

или



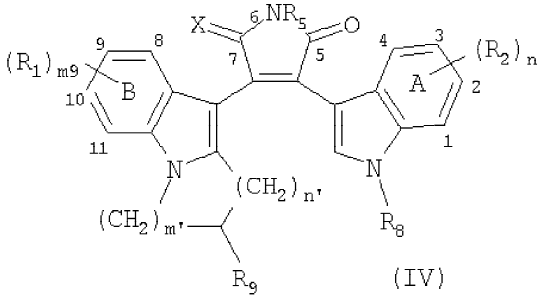
(II)

или



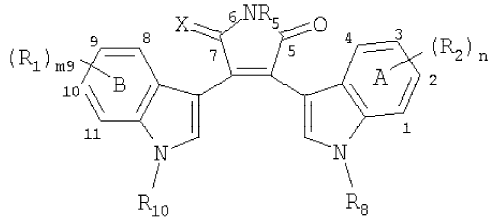
(III)

или



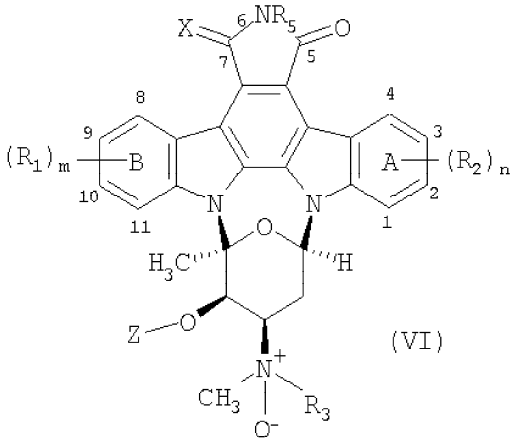
(IV)

или



(V)

или



(VI)

где R_1 и R_2 независимо означают незамещенный или замещенный алкил, водород,

RU 2007125565 A

RU 2007125565 A

галоген, гидрокси, гидроксильную группу в виде простого или сложного эфира, амино, моно- или дизамещенную аминогруппу, циано, нитро, меркапто, замещенную меркаптогруппу, карбокси, карбоксигруппу в виде сложного эфира, карбамоил, N-моно- или N,N-(дизамещенный карбамоил), сульфо, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-(дизамещенный аминосульфонил),

n и m независимо равны от 0 до 4,

n' и m' независимо равны от 0 до 4,

R_3, R_4, R_8 и R_{10} независимо означают водород, алифатический, карбоциклический или карбоциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 29 атомов углерода, гетероциклический или гетероциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 20 атомов углерода и до 9 гетероатомов, ацил, содержащий до 30 атомов углерода, причем R_4 может отсутствовать,

или если R_3 означает ацил, содержащий до 30 атомов углерода, то R_4 не означает ацил,

p равно 0, если R_4 отсутствует, или равен 1, если R_3 и R_4 присутствуют и означают в каждом случае один из указанных выше радикалов,

R_5 означает водород, алифатический, карбоциклический или карбоциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 29 атомов углерода или гетероциклический или гетероциклический алифатический радикал, содержащий в каждом случае до 20 атомов углерода и до 9 гетероатомов, или ацил, содержащий до 30 атомов углерода,

R_7, R_6 и R_9 означают ацил или -(низш.)алкилацил, незамещенный или замещенный алкил, водород, галоген, гидрокси, гидроксильную группу в виде простого или сложного эфира, амино, моно- или дизамещенную аминогруппу, циано, нитро, меркапто, замещенную меркаптогруппу, карбокси, карбонил, карбонилдиокси, карбоксигруппу в виде сложного эфира, карбамоил, N-моно- или N,N-(дизамещенный карбамоил), сульфо, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-(дизамещенный аминосульфонил),

X означает 2 атома водорода, 1 атом водорода и гидрокси, атом кислорода или атом водорода и (низш.)алкокси,

Z означает атом водорода или (низш.)алкил,

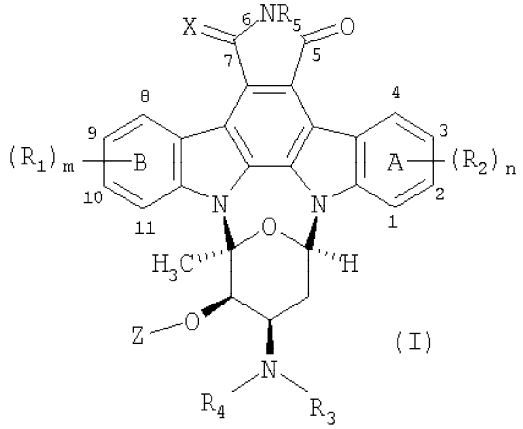
и любые две связи, обозначенные волнистыми линиями, отсутствуют в кольце A и заменены на 4 атома водорода, а каждая из двух волнистых линий в кольце B вместе с соответствующей параллельной связью означают двойную связь,

или две связи, обозначенные волнистыми линиями, отсутствуют в кольце B и заменены на 4 атома водорода, а каждая из двух волнистых линий в кольце A вместе с соответствующей параллельной связью означают двойную связь,

или связи в кольце A и кольце B, обозначенные четырьмя волнистыми линиями, отсутствуют и заменены на 8 атомов водорода,

или его солей, если в состав соединения входит, по крайней мере, одна солеобразующая группа, для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения заболевания, опосредованного нарушением сигнальных путей киназы ras или FGFR3 и/или транскрипции гена c-fos.

3. Применение производного стауроспорина формулы I



(I)

где m и n каждый равен 0,

RU 2007125565 A

RU 2007125565 A

R_3 и R_4 независимо друг от друга означают водород, (низш.)алкил, незамещенный или моно- или дизамещенный, прежде всего монозамещенный радикалами, которые независимо выбирают из группы, включающей карбокси, (низш.)алкоксикарбонил и циано, или

R_4 означает водород или $-CH_3$, а

R_3 означает ацил подформулы R°-CO, где R° означает (низш.)алкил, амино(низш.)алкил, в котором аминогруппа не защищена или защищена (низш.)алкоксикарбонилом, и означает тетрагидропиранилокси(низш.)алкил, фенил, имидазолил(низш.)алкоксифенил, карбоксифенил, (низш.)алкоксикарбонилфенил, галоген(низш.)алкилфенил, имидазол-1-илфенил, пирролидино(низш.)алкилфенил, пиперазино(низш.)алкилфенил, (4-(низш.)алкилпиперазинометил)фенил, морфолино(низш.)алкилфенил, пиперазинокарбонилфенил или (4-(низш.)алкилпиперазино)фенил,

или означает ацил подформулы R°-O-CO-, где R° означает (низш.)алкил,

или означает ацил подформулы R°HN-C(=W)-, где W означает атом кислорода, а R° означает морфолино(низш.)алкил, фенил, (низш.)алкоксифенил, карбоксифенил или (низш.)алкоксикарбонилфенил,

или R_3 означает (низш.)алкилфенилсульфонил, обычно 4-толуолсульфонил,

R_5 означает водород или (низш.)алкил,

X означает 2 атома водорода или атом кислорода,

Z означает метил или водород,

или его солей, если в соединении присутствует, по крайней мере, одна солеобразующая группа,

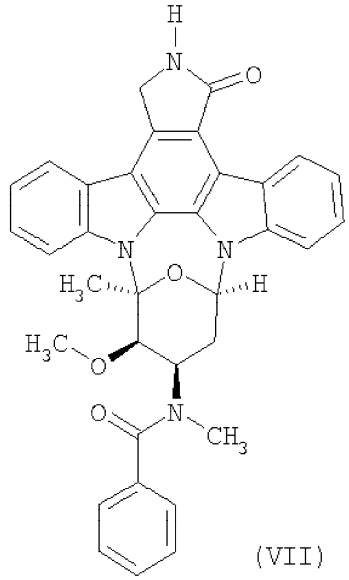
для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения заболевания, опосредованного нарушением сигнальных путей киназы ras или FGFR3 и/или транскрипции гена c-fos.

4. Применение по любому из пп.1-3 для лечения миеломы или множественной миеломы.

5. Способ лечения млекопитающих, страдающих от заболевания, связанного с сигнальными путями киназы ras или FGFR3 и/или транскрипцией гена c-fos, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, количества производных стауроспорина по любому из п.п.1-3.

6. Способ по п.5 для лечения острой миеломы или множественной миеломы.

7. Применение N-[(9S,10R, 11 R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2', 1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7] бензодиазонин-11-ил]-N-метилбензамида формулы (VII)



(VII)

или его соли для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения заболевания, опосредованного нарушением сигнальных путей киназы ras или FGFR3 и/или транскрипции гена c-fos.

8. Применение по п.7 для лечения миеломы или множественной миеломы.

RU 2007125565 A

RU 2007125565 A

9. Фармацевтический препарат для лечения миеломы или множественной миеломы, включающий N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазонин-11-ил]-N-метилбензамид формулы (VII).

10. Способ лечения млекопитающих, страдающих от заболевания, связанного с сигнальными путями киназы ras или FGFR3 и/или транскрипцией гена c-fos, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, ингибирующего количества N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазонон-11-ил]-N-метилбензамида формулы (VII) по п.8.

11. Способ по п.10 для лечения миеломы или множественной миеломы.

12. Способ по п.11, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы VII вводят млекопитающему от 7 до 4 раз в неделю или в течение от приблизительно 100% до приблизительно 50% указанного интервала времени, в течение от 1 до 6 недель, затем указанный агент не вводят в течение от 1 до 3 недель, и указанный курс лечения повторяют от 1 до нескольких раз.

13. Способ по п.12, в котором суточная эффективная доза соединения формулы VII составляет от 100 до 300 мг, предпочтительно от 220 до 230 мг, наиболее предпочтительно 225 мг.

14. Способ по п.13, в котором соединение формулы VII вводят один, два или три раза в сутки, а общая доза составляет от 100 до 300 мг/сут, предпочтительно от 220 до 230 мг/сут, наиболее предпочтительно 225 мг/сут.

15. Способ по п.14, в котором соединение формулы VII вводят три раза в сутки, а общая доза составляет от 220 до 230 мг/сут, предпочтительно 225 мг/сут, и предпочтительная однократная доза составляет от 70 до 80 мг, наиболее предпочтительно 75 мг.

16. Изделие, включающее упаковочный материал и N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm] пирроло[3,4-)][1,7]бензодиазонин-11-ил]-N-метилбензамид формулы (VII) по п.8 или его фармацевтически приемлемые соли, содержащийся в указанном упаковочном материале, причем указанный упаковочный материал включает этикетку с инструкциями, на которой указано, что указанное соединение формулы (VII) или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для введения млекопитающим, страдающим от заболеваний, связанных с сигнальными путями киназы ras или FGFR3 и/или транскрипцией гена c-fos, в количестве от 100 до 300 мг, предпочтительно от 220 до 230 мг, наиболее предпочтительно 225 мг по специальному курсу лечения для подавления развития заболеваний, связанных с сигнальными путями киназы ras и/или FGFR3 и/или транскрипцией гена c-fos.

17. Изделие по п.16, в котором соединение формулы (VII) вводят три раза в сутки в общей дозе от 220 до 230 мг/сут, предпочтительно 225 мг/сут, и предпочтительная однократная доза составляет от 70 до 80 мг, наиболее предпочтительно 75 мг, для лечения миеломы или множественной миеломы.

RU 2007125565 A

RU 2007125565 A