



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004135382/04, 04.06.2003

(30) Приоритет: 05.06.2002 US 60/385,935

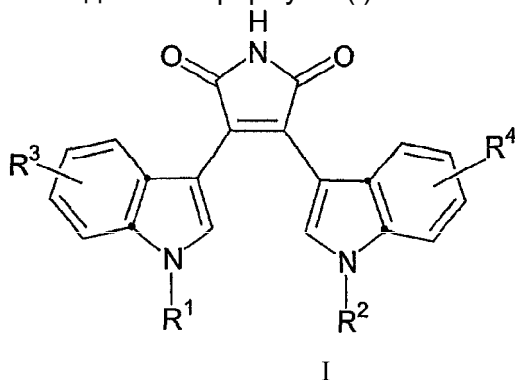
(43) Дата публикации заявки: 27.06.2005 Бюл. № 18

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.12.2004

(86) Заявка РСТ:
US 03/17569 (04.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/104222 (18.12.2003)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)(72) Автор(ы):
ЧЖАН Хан-Ченг (US),
МАРЬЯНОФФ Брюс Е. (US),
Е Хонг (US),
КОНВЕЙ Брюс Р. (US),
ДЕМАРЕСТ Кит (US)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где R¹ выбран из группы, включающей пиридилил-R⁵, пиримидинил-R⁵, пиразинил-R⁵, фурил-R⁵, тиенил-R⁵, бензофурил-R⁵, бензотиенил-R⁵, хинолинил-R⁵ или изохинолинил-R⁵, присоединенные к атому азота индола посредством кольцевого атома углерода;

R⁵ означает вплоть до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -(C₁₋₈)алкил-R⁶, -(C₂₋₈)алкенил-R⁶, -(C₂₋₈)алкинил-R⁶, -O-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -O-C(O)H, -O-C(O)-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -O-C(O)-NH₂, -O-C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -O-C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -SH, -S-

(C₁₋₈)алкил-R⁶, -SO₂-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈алкил), -SO₂-N(C₁₋₈алкил)₂, -N-R⁷, циано, галоген, гидрокси, нитро, -циклоалкил-R⁸, -гетероциклил-R⁹, -арил-R⁸ и -гетероарил-R⁹;

R⁶ означает вплоть до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -O-(C₁₋₈)алкил, -O-(C₁₋₈)алкил-OH, -O-(C₁₋₈)алкил-NH₂, -O-(C₁₋₈)алкил-NH(C₁₋₈алкил), -O-(C₁₋₈)алкил-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)алкил, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -S-(C₁₋₈)алкил, -SO₂-(C₁₋₈)алкил, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈алкил), -SO₂-N(C₁₋₈алкил)₂, -N-R⁷, циано, (галоген)₁₋₃, гидрокси, нитро, оксо, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил;

R⁷ означает 2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей водород, -(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -(C₂₋₈)алкенил-R¹⁰, -(C₂₋₈)алкинил-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -SO₂-(C₁₋₈)алкил, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈алкил), -SO₂-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(N)-NH₂, -циклоалкил-R⁸, -гетероциклил-R⁹, -арил-R⁸ и -гетероарил-R⁹;

R⁸ означает вплоть до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -C₁₋₈алкил, -C₁₋₈алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₈алкил), -N(C₁₋₈алкил)₂, -(C₁₋₈)алкил-(галоген)₁₋₃, -(C₁₋₈)алкокси-(галоген)₁₋₃, -(C₁₋₈)алкил-OH, циано, галоген, гидрокси и нитро;

R⁹ означает вплоть до 5 заместителей, присоединенных к атому углерода или атому азота, независимо выбранных из группы, включающей водород, -C₁₋₈алкил, -(C₁₋₈)алкил-(галоген)₁₋₃ или -(C₁₋₈)алкил-OH; при условии, что, когда R⁹ присоединен к атому углерода, то R⁹ дополнительно выбран из группы, включающей -C₁₋₈алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₈алкил), -N(C₁₋₈алкил)₂, -(C₁₋₈)алкокси-(галоген)₁₋₃, циано, галоген, гидрокси и нитро;

R² выбран из группы, включающей -C₁₋₈алкил-R⁶, -C₂₋₈алкенил-R⁶, -C₂₋₈алкинил-R⁶, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(O)-NH(арил), -C(O)-циклоалкил, -C(O)-гетероциклил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -C(O)-O-арил, -SO₂-(C₁₋₈)алкил-R⁶, -SO₂-арил, -циклоалкил-R⁸, -гетероциклил-R⁹ (присоединенной к атому азота в индоле посредством кольцевого атома углерода), -арил-R⁸ или -гетероарил-R⁹ (присоединенной к атому азота в индоле посредством кольцевого атома углерода);

R³ означает вплоть до 4 заместителей, присоединенных к атому углерода, независимо выбранных из группы, включающей водород, -C₁₋₈алкил-R¹⁰, -C₂₋₈алкенил-R¹⁰, -C₂₋₈алкинил-R¹⁰, -C₁₋₈алкокси-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-гетероциклил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-O-арил, -SO₂-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -SO₂-арил, -N-R⁷, циано, галоген, гидрокси, нитро, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил;

R⁴ означает вплоть до 4 заместителей, присоединенных к атому углерода, независимо выбранных из группы, включающей водород, -C₁₋₈алкил-R¹⁰, -C₂₋₈алкенил-R¹⁰, -C₂₋₈алкинил-R¹⁰, -C₁₋₈алкокси-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈алкил), -C(O)-N(C₁₋₈алкил)₂, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-гетероциклил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -C(O)-O-арил, -SH, -S-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -SO₂-(C₁₋₈)алкил-R¹⁰, -SO₂-арил, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈алкил), -SO₂-N(C₁₋₈алкил)₂, -N-R⁷, циано, галоген, гидрокси, нитро, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил; и

R¹⁰ означает от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -O-(C₁₋₈)алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₈алкил), -N(C₁₋₈алкил)₂, циано, (галоген)₁₋₃, гидрокси, нитро и оксо;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R¹ выбран из группы, включающей пиридилил-R⁵,

пиримидинил- R^5 , бензотиенил- R^5 и хиолинил- R^5 , присоединенные к атому азота в индоле посредством кольцевого атома углерода.

3. Соединение по п.1, где R⁵ означает вплоть до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -(C₁₋₄)алкил-R⁶, -(C₂₋₄)алкенил-R⁶, -(C₂₋₄)алкинил-R⁶, -O-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -O-C(O)H, -O-C(O)-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -O-C(O)-NH₂, -O-C(O)-NH(C₁₋₄алкил), -O-C(O)-N(C₁₋₄алкил)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄алкил), -C(O)-N(C₁₋₄алкил)₂, -SH, -S-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -SO₂-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄алкил), -SO₂-N(C₁₋₄алкил)₂, -N-R⁷, циано, галоген, гидроксигруппа.

нитро, -циклоалкил- R^8 , -гетероциклил- R^9 , -арил- R^8 и -гетероарил- R^9 .

4. Соединение по п.1, где R⁵ означает вплоть до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород и -(C₁₋₄)алкил-R⁶.

5. Соединение по п.1, где R⁵ означает 1 заместитель, выбранный из группы, включающей водород и -(C₁₋₄)алкил-R⁶.

6. Соединение по п.1, где R⁶ означает вплоть до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -O-(C₁₋₄)алкил, -O-(C₁₋₄)алкил-OH, -O-(C₁₋₄)алкил-NH₂, -O-(C₁₋₄)алкил-NH(C₁₋₄алкил), -O-(C₁₋₄)алкил-N(C₁₋₄алкил)₂-C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)алкил, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)алкил, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄алкил), -C(O)-N(C₁₋₄алкил)₂, -S-(C₁₋₄)алкил, -SO₂-(C₁₋₄)алкил, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄алкил), -SO₂-N(C₁₋₄алкил)₂, -N-R⁷, циано, (галоген)₁₋₃, гидрокси, нитро, оксо, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил.

7. Соединение по п.1, где R⁶ означает вплоть до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, -N-R⁷, гидроксил и -гетероарил.

8. Соединение по п.1, где R^6 означает вплоть до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, $-N-R^7$, гидроксил и -тетразолил.

9. Соединение по п.1, где R⁷ означает 2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей водород, -(C₁₋₄)алкил-R¹⁰, -(C₂₋₄)алкенил-R¹⁰, -(C₂₋₄)алкинил-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₄)алкил-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₄)алкил-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄алкил), -C(O)-N(C₁₋₄алкил)₂, -SO₂-(C₁₋₄)алкил, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄алкил), -SO₂-N(C₁₋₄алкил)₂, -C(N)-NH₂, -циклоалкил-R⁸, -гетероциклил-R⁹, -арил-R⁸ и -гетероарил-R⁹.

10. Соединение по п.1, где R⁷ означает 2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей водород и -(C₁₋₄)алкил-R¹⁰.

11. Соединение по п.1, где R^8 означает вплоть до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-(C_{1-4})$ алкил-(галоген) $_{1-3}$, $-(C_{1-4})$ алкокси-(галоген) $_{1-3}$, $-(C_{1-4})$ алкил-ОН, циано, галоген, гидрокси и нитро.

12. Соединение по п.1, где R⁸ означает водород.

13. Соединение по п.1, где R⁹ означает вплоть до 5 заместителей, присоединенных к атому углерода или атому азота, независимо выбранных из группы, включающей водород, -C₁₋₄алкил, -(C₁₋₄)алкил-(галоген)₁₋₃ и -(C₁₋₄)алкил-ОН;

при условии, что, когда R⁹ присоединен к атому углерода, то R⁹ дополнительно выбран из группы, включающей -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -(C₁₋₄)алкокси-(галоген)₁₋₃, циано, галоген, гидроксид и нитро.

14. Соединение по п.1, где R⁹ означает водород.

15. Соединение по п.1, где R² выбран из группы, включающей -C₁₋₄алкил-R⁶, -C₂₋₄алкенил-R⁶, -C₂₋₄алкинил-R⁶, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄алкил), -C(O)-N(C₁₋₄алкил)₂, -C(O)-NH(арил), -C(O)-циклоалкил, -C(O)-гетероциклил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -C(O)-O-арил, -SO₂-(C₁₋₄)алкил-R⁶, -SO₂-арил, -циклоалкил, -гетероциклил (присоединенный к атому азота в индоле посредством кольцевого атома углерода), -арил и -гетероарил

(присоединенный к атому азота в индоле посредством кольцевого атома углерода).

16. Соединение по п.1, где R^2 выбран из группы, включающей $-C_{1-4}$ алкил- R^6 и -гетероарил.

17. Соединение по п.1, где R^3 означает вплоть до 4 заместителей, присоединенных к атому углерода, независимо выбранных из группы, включающей водород, $-C_{1-4}$ алкил- R^{10} , $-C_{2-4}$ алкенил- R^{10} , $-C_{2-4}$ алкинил- R^{10} , $-C_{1-4}$ алкокси- R^{10} , $-C(O)H$, $-C(O)-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-4})$ алкил, $-C(O)-N(C_{1-4})$ алкил $_2$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -гетероциклил, $-C(O)$ -арил, $-C(O)$ -гетероарил, $-C(NH)-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-C(O)-O$ -арил, $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-SO_2$ -арил, $-N-R^7$, циано, галоген, гидроксид, нитро, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил.

18. Соединение по п.1, где R^3 означает водород.

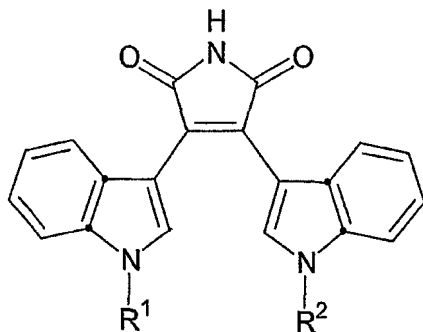
19. Соединение по п.1, где R^4 означает вплоть до 4 заместителей, присоединенных к атому углерода, независимо выбранных из группы, включающей водород, $-C_{1-4}$ алкил- R^{10} , $-C_{2-4}$ алкенил- R^{10} , $-C_{2-4}$ алкинил- R^{10} , $-C_{1-4}$ алкокси- R^{10} , $-C(O)H$, $-C(O)-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-4})$ алкил, $-C(O)-N(C_{1-4})$ алкил $_2$, $-C(O)$ -циклоалкил, $-C(O)$ -гетероциклил, $-C(O)$ -арил, $-C(O)$ -гетероарил, $-C(NH)-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)-O-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-C(O)-O$ -арил, $-SH$, $-S-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил- R^{10} , $-SO_2$ -арил, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-4})$ алкил, $-SO_2-N(C_{1-4})$ алкил $_2$, $-N-R^7$, циано, галоген, гидроксид, нитро, -циклоалкил, -гетероциклил, -арил и -гетероарил.

20. Соединение по п.1, где R^4 означает водород.

21. Соединение по п.1, где R^{10} означает от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей водород, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ алкил, $-N(C_{1-4})$ алкил $_2$, циано, (галоген) $_{1-3}$, гидроксид, нитро и оксо.

22. Соединение по п.1, где R^{10} означает водород.

23. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из соединения формулы (Ia):



Формула Ia

где R^1 и R^2 выбраны из группы, включающей

R^1	R^2
3-пиридинил	$-(CH_2)_2-OH$
5-пиримидинил	$-(CH_2)_2-OH$
3-хинолинил	$-(CH_2)_2-OH$
3-пиридинил	$-(CH_2)_3-OH$
3-бензо(b)тиенил	$-(CH_2)_3-NMe_2$
5-пиримидинил	$-CH_3$
3-пиридинил	$-CH_3$
3-пиридинил	$-(CH_2)_2$ -тетразол-2-ил
3-пиридинил	$-(CH_2)_2$ -тетразол-1-ил и
3-пиридинил	3-пиримидинил

и его фармацевтически приемлемые соли.

24. Композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ получения композиции, включающий смешивание соединения по п.1 и фармацевтически приемлемого носителя.

26. Способ лечения или уменьшения интенсивности симптомов расстройства, опосредованного киназой, который заключается во введении нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

27. Способ по п.26, где расстройство опосредуется селективным ингибированием киназы, выбранной из группы, включающей протеинкиназу С или киназу-3 гликогенсинтазы.

28. Способ по п.27, где киназа выбрана из группы, включающей протеинкиназу С, протеинкиназу С -I, протеинкиназу С -II, протеинкиназу С и киназу-3 гликогенсинтазы.

29. Способ по п.26, где расстройство опосредуется двойным ингибированием, по крайней мере, двух киназ, выбранных из группы, включающей протеинкиназу С или киназу-3 гликогенсинтазы.

30. Способ по п.29, где, по крайней мере, две киназы выбраны из группы, включающей протеинкиназу С, протеинкиназу С -II, протеинкиназу С и киназу-3 гликогенсинтазы.

31. Способ по п.26, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 300 мг/кг/день.

32. Способ по п.26, где опосредуемое киназой расстройство выбрано из группы, включающей сердечно-сосудистые заболевания, диабет, вызываемые диабетом расстройства, воспалительные заболевания, иммунологические расстройства, дерматологические расстройства, онкологические расстройства и расстройства центральной нервной системы.

33. Способ по п.32, где сердечно-сосудистые заболевания выбраны из группы, включающей удар, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистую ишемию, тромбоз, атеросклероз, гипертонию, рестеноз, преждевременную ретинопатию или возрастную макулодистрофию.

34. Способ по п.32, где диабет выбран из группы, включающей инсулинзависимый диабет и инсулин-независимый сахарный диабет II типа.

35. Способ по п.32, где вызываемые диабетом расстройства выбраны из группы, включающей нарушенную толерантность к глюкозе, диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, закупорку вены сетчатки, макулярный отек, кардиомиопатию, нефропатию или невропатию.

36. Способ по п.32, где воспалительные заболевания выбраны из группы, включающей снижение проходимости сосудов, воспаление, астму, ревматоидный артрит или остеоартрит.

37. Способ по п.32, где иммунологические расстройства выбраны из группы, включающей отторжение трансплантированных тканей, HIV-1 или иммунологические заболевания, модулируемые РКС.

38. Способ по п.32, где дерматологические расстройства выбраны из группы, включающей псориаз, потерю волос и облысение.

39. Способ по п.32, где онкологические заболевания выбраны из группы, включающей рак или рост опухоли, пролиферативную ангиопатию и ангиогенез.

40. Способ по п.32, где расстройства центральной нервной системы выбраны из группы, включающей хроническую боль, невропатическую боль, эпилепсию, хронические нейродегенеративные состояния, слабоумие, болезнь Альцгеймера, психические расстройства, шизофрению, маниакальную депрессию и нейротравматические заболевания, прогрессирующее ослабление когнитивных функций и вызванные ишемией заболевания (как результат травмы головы или временного ишемического удара).

41. Способ по п.26, который включает также способ применения соединения по п.1 в качестве вспомогательного средства при химиотерапии и радиационной терапии.

42. Способ по п.26, который также включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п.24.

43. Способ по п.26, где терапевтически эффективное количество композиции по п.24

составляет от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 300 мг/кг/день.

RU 2004135382 A

RU 2004135382 A