

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012124811/15, 17.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2009 US 61/261,812

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2013 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.06.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/056926 (17.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/062927 (26.05.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

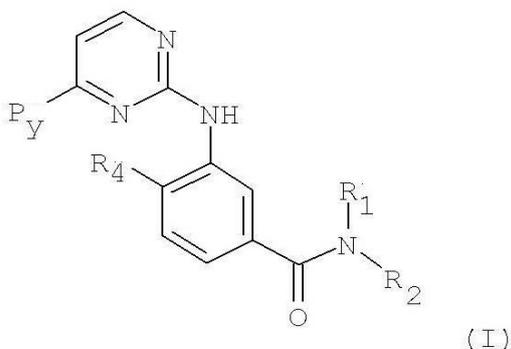
(72) Автор(ы):

**ГАЛЛАГЕР Нил (СН),
ИНЬ Офелия (US)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ОПОСРЕДОВАННЫХ АКТИВНОСТЬЮ КИНАЗ Vcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2, ИЛИ PDGF-R

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения пролиферативного нарушения или других патологических состояний, опосредованных активностью киназ Vcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 или PDGF-R, включающий пероральное введение эффективной дозы пиримидиламинобензамида формулы (I):



где (a) Ry обозначает 3-пиридил;

R₁ обозначает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)

алкил;

R₂ обозначает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковых или различных радикалов R₃, циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклил, арил, или моно- или бициклическую гетероарильную группу, содержащую ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными; и

R₃ обозначает гидроксигруппу, (низш.)алкоксигруппу, ацилоксигруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, циклоалкил, гетероциклил, арил или моно- или бициклический гетероарил, содержащий ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными;

или где R₁ и R₂ вместе обозначают алкилен, содержащий 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенный (низш.)алкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, фенилом, гидроксигруппой, (низш.)алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или дизамещенной аминогруппой, оксогруппой, пиридиллом, пиразинилом или пиримидинилом; бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода; оксакалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода; или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом, фенил(низш.)алкилом, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкилом, карбокси(низш.)алкилом, карбамоил(низш.)алкилом, N-моно- или N,N-дизамещенным карбамоил(низш.)алкилом, циклоалкилом, (низш.)алкоксикарбонилом, карбоксигруппой, фенилом, замещенным фенилом, пиридинилом, пиримидинилом или пиразинилом;

R₄ обозначает водород, (низш.)алкил или галоген;

или

(б) R_у обозначает 5-пиримидил, R₁ обозначает водород, R₂ обозначает [[(3S)-3-(диметиламино)-1-пирролидинил]метил]-3-(трифторметил)фенил, и R₄ обозначает метил;

или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно фармацевтически приемлемых носителей, диспергированных в составе на основе фруктов, пациенту-человеку, нуждающемуся в этом.

2. Способ по п.1, где пиримидиламинобензамид обозначает 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид.

3. Способ по п.2, где пиримидиламинобензамид используют в форме моногидрата гидрохлорида.

4. Способ по любому из пп.1-3, где пролиферативное нарушение или другое патологическое состояние выбирают из меланомы, рака молочной железы, рака ободочной кишки, рака легких, рака предстательной железы или гаркомы Калоши, желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), острого миелобластного лейкоза (AML), лейкоза, чувствительного к ингибированию тирозинкиназы Abl, мезотелиомы, системного мастоцитоза, гиперэозинофильного синдрома (HES), фиброза, ревматоидного артрита, полиартрита, склеродермии, красной волчанки, реакции «трансплантат против хозяина», нейрофиброматоза, легочной гипертензии, болезни Альцгеймера, семинома, дисгерминомы и псориаза.

5. Способ по любому из пп.1-3, где пролиферативное нарушение или другое

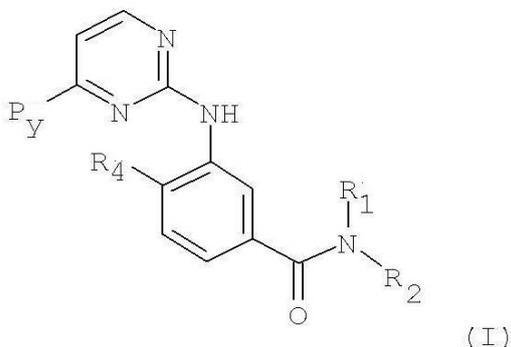
патологическое состояние выбирают из GIST, CML, Ph+ALL, системного мастоцитоза, HES, фиброза, склеродермы, нейрофиброматоза и легочной гипертензии.

6. Способ по п.1, где пациентом-человеком является пожилой человек или ребенок.

7. Способ по п.1, где составом на основе фруктов является фруктовый сок, соус или пюре изготовленный из фруктов.

8. Способ по п.1, где составом на основе фруктов является яблочный соус.

9. Коммерческая упаковка, содержащая пиримидиламинобензамид формулы I



где (a) R_Y обозначает 3-пиридил,

R_1 обозначает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R_2 обозначает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковых или различных радикалов R_3 , циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклил, арил, или моно- или бициклическую гетероарильную группу, содержащую ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными, и

R_3 обозначает гидроксигруппу, (низш.)алкоксигруппу, ацилоксигруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, циклоалкил, гетероциклил, арил или моно- или бициклический гетероарил, содержащий ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

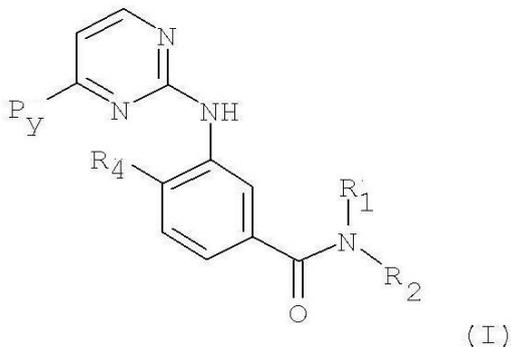
или где R_1 и R_2 вместе обозначают алкилен, содержащий 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенный (низш.)алкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, фенилом, гидроксигруппой, (низш.)алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или дизамещенной аминогруппой, оксогруппой, пиридиллом, пиразинилом или пиримидинилом; бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода; оксаакалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода; или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом, фенил(низш.)алкилом, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкилом, карбокси(низш.)алкилом, карбамоил (низш.)алкилом, N-моно- или N,N-дизамещенным карбамоил(низш.)алкилом, циклоалкилом, (низш.)алкоксикарбонилом, карбоксигруппой, фенилом, замещенным фенилом, пиридинилом, пиримидинилом или пиразинилом,

R_4 обозначает водород, (низш.)алкил или галоген,

где приставка «(низш.)» обозначает радикал, содержащий не более 7 атомов углерода, или

(б) P_y обозначает 5-пиримидил, R_1 обозначает водород, R_2 обозначает [[(3S)-3-(диметиламино)-1-пирролидинил]метил]-3-(трифторметил)фенил, и R_4 обозначает метил, или его фармацевтически приемлемую соль, соответственно, вместе с инструкцией по диспергированию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в составе на основе фруктов.

10. Пиримидиламинобензамид формулы I



где (а) P_y обозначает 3-пиридил,

R_1 обозначает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R_2 обозначает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более одинаковых или различных радикалов R_3 , циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероциклил, арил, или моно- или бициклическую гетероарильную группу, содержащую ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными, и

R_3 обозначает гидроксигруппу, (низш.)алкоксигруппу, ацилоксигруппу, карбоксигруппу, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, циклоалкил, гетероциклил, арил или моно- или бициклический гетероарил, содержащий ноль, один, два или три кольцевых атомов азота и ноль или один атом кислорода и ноль или один атом серы, при этом указанные группы в каждом случае являются незамещенными или моно- или полизамещенными,

или где R_1 и R_2 вместе обозначают алкилен, содержащий 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенный (низш.)алкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, фенилом, гидроксигруппой, (низш.)алкоксигруппой, аминогруппой, моно- или дизамещенной аминогруппой, оксогруппой, пиридилом, пиазанилом или пиримидинилом; бензалкилен, содержащий четыре или пять атомов углерода; оксаалкилен, содержащий один атом кислорода и три или четыре атома углерода; или азаалкилен, содержащий один атом азота и три или четыре атома углерода, где атом азота является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом, фенил(низш.)алкилом, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкилом, карбокси(низш.)алкилом, карбамоил(низш.)алкилом, N-моно- или N,N-дизамещенным карбамоил(низш.)алкилом, циклоалкилом, (низш.)алкоксикарбонилом, карбоксигруппой, фенилом, замещенным фенилом, пиридином, пиримидинилом или пиазанилом,

R_4 обозначает водород, (низш.)алкил или галоген,

или

(б) P_y обозначает 5-пиримидил, R_1 обозначает водород, R_2 обозначает [[(3S)-3-(диметиламино)-1-пирролидинил]метил]-3-(трифторметил)фенил, и R_4 обозначает метил,

или его фармацевтически приемлемая соль для лечения пролиферативного нарушения и других патологических состояний, опосредованных активностью киназ Vcr-Abl, c-Kit, DDR1, DDR2 или PDGF-R, причем соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль и необязательно фармацевтически приемлемые носители диспергированы в составе на основе фруктов.

A 1184212102 RU

RU 2012124811 A