



(51) МПК  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/502* (2006.01)  
*A61K 31/553* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2008127264/15, 05.12.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**05.12.2006**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**06.12.2005 US 60/742,781**

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2010** Бюл. № 2

(45) Опубликовано: **20.05.2012** Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2191777 C2, 27.10.2001. WO 2004005281 A1, 15.01.2004. WO 2005049032 A1, 02.06.2005. ELLEN WEISBERG, et al. Characterization of AMN 107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl // Cancer Cell, Feb 2005, Vol.7: p.129-141. BADACHE A, et al. Expression of Kit in neurofibromin-deficient human Schwann cells: role in Schwann cell (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **07.07.2008**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2006/069335 (05.12.2006)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2007/065898 (14.06.2007)**

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

(72) Автор(ы):

**МАНЛИ Пол У. (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН)**

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИЛАМИНОБЕНЗАМИДА, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к нейроонкологии, и может быть использована для лечения доброкачественных опухолей мозга. Для этого используют 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-

(трифторметил)фенил]бензамид и его N-оксид или фармацевтически приемлемую соль для получения фармацевтической композиции. Группа изобретений позволяет лечить доброкачественные опухоли мозга, в частности нейрофиброматоз, посредством ингибирования обоих путей передачи сигналов с участием

рецепторов PDGFR и Kit. 3 н. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

**hyperplasia associated with type 1 neurofibromatosis. // Oncogene. 1998 Aug 13; 17(6): 795-800.**

R U 2 4 5 0 8 1 4 C 2

R U 2 4 5 0 8 1 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/502* (2006.01)  
*A61K 31/553* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008127264/15, 05.12.2006**

(24) Effective date for property rights:  
**05.12.2006**

Priority:

(30) Convention priority:  
**06.12.2005 US 60/742,781**

(43) Application published: **20.01.2010 Bull. 2**

(45) Date of publication: **20.05.2012 Bull. 14**

(85) Commencement of national phase: **07.07.2008**

(86) PCT application:  
**EP 2006/069335 (05.12.2006)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/065898 (14.06.2007)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.  
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,  
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**MANLI Pol U. (CH)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)**

**(54) PYRIMIDYLAMINOBENZAMIDE DERIVATIVES FOR NEUROFIBROMATOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely neurooncology and may be used for treating benign cerebral tumours. That is ensured by using 4-methyl-3-[[4 (3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl] amino]-N-[5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide and its N-oxide or

pharmaceutically acceptable salt for preparing a pharmaceutical composition.

EFFECT: group of inventions allows treating benign cerebral tumours, particularly neurofibromatoses by means of inhibiting both signal pathways involving PDGFR and Kit receptors.

7 cl, 1 tbl, 2 ex

RU 2 450 814 C 2

RU 2 450 814 C 2

## Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к применению производных пиримидиламинобензамида для лечения и получения лекарственных средств, предназначенных для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего для  
5 лечения и/или профилактики менингиомы, невриномы, краниофарингиомы, дермоидов, эпидермоидов, гемангиобластомы, папилломы хороидального сплетения и опухолей шишковидного тела, прежде всего, опухолей, ассоциированных с нейрофиброматозом типа 1 и 2, и опухолей, формирующихся у основания черепа.

## Предпосылки создания настоящего изобретения

Нейрофиброматоз (NF) является генетическим нарушением, которое действует на кости, мягкие ткани, кожу и нервную систему. Указанное заболевание классифицируют на нейрофиброматоз типа 1 и нейрофиброматоз типа 2, которые поражают приблизительно 1 из 3000 и 1 из 50000 новорожденных соответственно.  
15 Заболевание развивается в результате генетических нарушений, например, NF1 развивается в результате мутации гена, локализованного в хромосоме 17, а NF2 в результате мутации гена, локализованного в хромосоме 22.

Заболевание NF1, так называемая болезнь Реклингхаузена, является наследственным заболеванием, которое поражает 1 из 4000 новорожденных в США и характеризуется триадами пятен цвета кофе с молоком (обесцвечивание кожи),  
20 подкожными нейрофибромами и узлами Лиша радужки глаза. Другие признаки заболевания включают дисплазию скелета, сосудистую дисплазию, нарушение познавательной способности, приступы и другие опухоли нервного гребня, такие как феохромоцитомы. Кроме того, у 10-15% пациентов с диагнозом NF1 наблюдаются астроцитомы низкой степени и, более редко, эпендимомы или менингиомы.

Заболевание NF2 характеризуется билатеральными вестибулярными шванномами и ассоциированными симптомами шума в ушах, потери слуха и нарушения равновесия.  
30 Другие показания включают шванномы других черепно-мозговых и периферических нервов, менингиомы и юношескую заднюю подкапсулярную катаракту.

Обе формы NF характеризуются ростом доброкачественных опухолей, названных нейрофибромами. Такие опухоли развиваются в любом отделе организма, где расположены нервные клетки, включающие подкожные нервы, а также более  
35 глубокие нервы в организме, спинном мозге и/или мозге. Обычно нейрофибромы формируются в волокнах периферических нервов.

При NF1 нейрофибромы в большинстве случаев развиваются на коже или с вовлечением части волокон зрительного нерва. Опухоли, сформировавшиеся на  
40 глазном нерве, называют глиомой зрительного нерва и такие опухоли вырастают в достаточно большие опухоли, вызывающие проблемы со зрением, включая слепоту.

Если такую нейрофибромому не лечить, она может вызвать серьезное повреждение нерва с потерей функции целого отдела, который стимулирует этот нерв, например, дисфункцию длинных трубчатых костей, искривление позвоночника, невысокий рост и  
45 дефицит гормонов роста. Опухоли зрительного нерва могут вызвать потерю зрения, опухоли нервов желудочно-кишечного тракта - кровотечение или обструкцию, а опухоли черепно-мозговых нервов - нарушение познавательной способности (проблемы с речью), поведенческие проблемы (потеря познавательной способности или замедление развития), проблемы со слухом, повышенный риск эпилепсии.

50 В настоящее время единственным способом лечения NF является хирургическая операция.

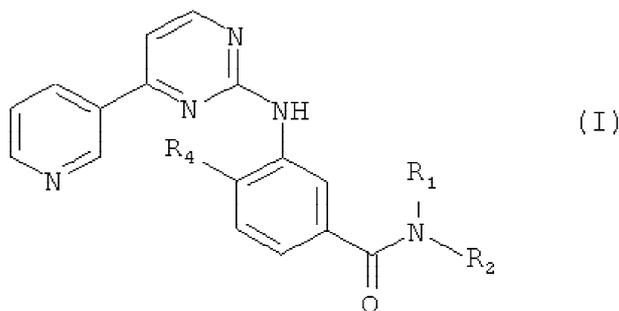
Ген NF1 кодирует нейрофибромин, подавляющий опухоль белок, который

предположительно проявляет частичную функцию белка, активирующего Ras-ГТФазу. Киназа Ras является компонентом, расположенным на следующих стадиях путей передачи сигнала с участием рецепторов PDGFR и Kit, которые, как было установлено, находятся в разрегулированном состоянии в NF-положительных клетках.

Соединение AMN107 в качестве ингибитора обоих путей передачи сигналов с участием рецепторов PDGFR и Kit, является перспективным препаратом для лечения NF.

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединений пиримидиламинобензамида формулы (I) (в данном контексте «производные пиримидиламинобензамида»).



где R<sup>1</sup> означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, ацилокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил или фенил(низш.)алкил,

R<sup>2</sup> означает водород, (низш.)алкил, необязательно замещенный одним или более, одинаковых или различных радикалов R<sub>3</sub>, циклоалкил, бензоциклоалкил, гетероцикл, арильную группу или моно- или бициклическую гетероарильную группу, содержащую 0, 1, 2 или 3 циклических атома азота и 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом серы, причем указанные группы в каждом случае незамещены или моно- или полизамещены, и

R<sup>3</sup> означает гидроксильный, (низш.)алкокси, ацилокси карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, амино, моно- или дизамещенный амино, циклоалкил, гетероцикл, арильную группу, или моно-, или бициклическую гетероарильную группу, содержащую 0, 1, 2 или 3 циклических атома азота и 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом серы, причем указанные группы в каждом случае незамещены или моно- или полизамещены, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе означают алкилен, содержащий 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно моно- или дизамещенный группой (низш.)алкил, циклоалкил, гетероцикл, фенил, гидроксильный, (низш.)алкокси, амино, моно- или дизамещенный амино, оксо, пиридил, пирозинил или пиримидинил, или означают бензалкилен, содержащий 4 или 5 атомов углерода, оксаалкилен, содержащий 1 атом кислорода и 3 или 4 атома углерода, или азаалкилен, содержащий 1 атом азота и 3 или 4 атома углерода, причем атом азота незамещен или замещен группой (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, карбамоил(низш.)алкил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил(низш.)алкил, циклоалкил, (низш.)алкоксикарбонил, карбокси, фенил, замещенный фенил, пиридинил, пиримидинил или пирозинил,

R<sup>4</sup> означает водород, (низш.)алкил или галоген, и их N-оксидов или фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической

композиции, предназначенной для лечения миелопролиферативных заболеваний, индуцированных FIP1L1-PDGFR $\alpha$  или TEL-PDGFR $\beta$ , прежде всего для лечения и/или профилактики миеломоноцитарного лейкоза, гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома, которые характеризуются устойчивостью к иматинибу или миеломоноцитарного лейкоза, устойчивого к иматинибу.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению соединений формулы (I) для лечения или профилактики миелопролиферативных заболеваний, индуцированных FIP1L1-PDGFR $\alpha$  или TEL-PDGFR $\beta$ , прежде всего для лечения и/или профилактики миеломоноцитарного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза, гиперэозинофильного синдрома и гиперэозинофильного синдрома, которые характеризуются устойчивостью к иматинибу.

Общие термины, использованные в данном контексте, имеют следующие значения, если не указано иное.

Приставка (низш.) означает радикал, содержащий включительно максимум 7 атомов углерода, прежде всего включительно максимум 4 атома углерода, с прямой или разветвленной цепью с одним или более разветвлениями.

Если используется множественное число соединений, солей и т.п., то подразумевается также единственное число соединения, соли или т.п.

Асимметрические атомы углерода существуют в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, предпочтительно в (R)-, или (S)-конфигурации. Соединения существуют также в виде смесей изомеров или в виде чистых изомеров, предпочтительно в виде энантимерно чистых диастереомеров.

Настоящее изобретение относится также к возможным таутомерам соединений формулы (I).

(Низш.)алкил предпочтительно означает алкил, содержащий 1-7, предпочтительно 1-4 атома, с прямой или разветвленной цепью, (низш.)алкил предпочтительно означает бутил, такой как н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пропил, такой как н-пропил или изопропил, этил или метил. Предпочтительно (низш.)алкил означает метил, пропил или трет-бутил.

(Низш.)ацил предпочтительно означает формил или (низш.)алкилкарбонил, прежде всего ацетил.

Арильная группа означает ароматический радикал, который связан с молекулой через связь у ароматического циклического атома углерода в радикале.

Предпочтительно арил означает ароматический радикал, содержащий 6-14 атомов углерода, прежде всего фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил или фенантренил, и является незамещенным или замещенным 1 или более,

предпочтительно до 3, прежде всего 1 или 2 заместителями, прежде всего выбранными из следующих групп: amino, моно- или дизамещенный amino, галоген, (низш.)алкил, замещенный (низш.)алкил, (низш.)алкенил, (низш.)алкинил, фенил, гидроксигруппы, гидроксигруппы

в виде простого или сложного эфира, нитро, циано, карбокси, карбокси в виде сложного эфира, алканоил, бензоил, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный

карбамоил, амидино, гуанидино, уреидо, меркапто, сульфо, (низш.)алкилтио, фенилтио, фенил(низш.)алкилтио, (низш.)алкилфенилтио, (низш.)алкилсульфинил,

фенилсульфинил, фенил(низш.)алкилсульфинил, (низш.)алкилфенилсульфинил, (низш.)алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенил(низш.)алкилсульфонил,

(низш.)алкилфенилсульфонил, галоген(низш.)алкилмеркапто,

галоген(низш.)алкилсульфонил, прежде всего, такие как трифторметансульфонил,

дигидроксидбора (-B(OH)<sub>2</sub>), гетероцикл, моно- или бициклическая гетероарильная группа и (низш.)алкилендиокси, присоединенные к соседним атомам углерода в цикле, такие как метилендиокси. Более предпочтительно арил означает фенил, нафтил или тетрагидронафтил, который в каждом случае незамещен или независимо замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, прежде всего фтор, хлор или бром, гидроксид, гидроксид в виде простого эфира, такого как (низш.)алкиловый, например, метиловый, галоген(низш.)алкиловый, например, трифторметиловый или фениловый эфир, (низш.)алкилендиокси, присоединенный к двум соседним атомам углерода, например, метилендиокси, (низш.)алкил, например, метил или пропил, галоген(низш.)алкил, например, трифторметил, гидроксид(низш.)алкил, например, гидроксиметил или 2-гидрокси-2-пропил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, например, метоксиметил или 2-метоксиэтил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, например, метоксикарбонилметил, (низш.)алкинил, такой как 1-пропинил, карбоксид в виде сложного эфира, прежде всего (низш.)алкоксикарбонил, например, метоксикарбонил, n-пропоксикарбонил или изопропоксикарбонил, N-монозамещенный карбамоил, прежде всего карбамоил, монозамещенный группой (низш.)алкил, например, метил, n-пропил или изопропил, амино, (низш.)алкиламино, например, метиламино, ди(низш.)алкиламино, например, диметиламино или диэтиламино, (низш.)алкиленамино, например, пирролидино или пиперидино, (низш.)оксаалкиленамино, например, морфолино, (низш.)азаалкиленамино, например, пиперазино, ациламино, например, ацетиламино или бензоиламино, (низш.)алкилсульфонил, например, метилсульфонил, сульфамид или фенилсульфонил.

Циклоалкил предпочтительно означает циклопропил, циклопентил, циклогексил или циклогептил и является незамещенным или замещенным 1 или более, прежде всего 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, описанной выше в качестве заместителей для арила, наиболее предпочтительно группами(низш.)алкил, такими как метил, (низш.)алкокси, такой как метокси или этокси, или гидроксид и кроме того, группой оксо, или является конденсированным с бензоциклом, таким как бензоциклопентил или бензоциклогексил.

Замещенный алкил означает определенный выше алкил, прежде всего (низш.)алкил, предпочтительно метил, содержащий 1 или более, прежде всего до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, прежде всего фтор, амино, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, N-(низш.)алканоиламино, гидроксид, циано, карбоксид, (низш.)алкоксикарбонил и фенил(низш.)алкоксикарбонил. Предпочтительным является трифторметил.

Моно- или дизамещенный амино прежде всего означает амино, замещенный 1 или 2 радикалами, независимо выбранными из следующих групп: (низш.)алкил, такой как метил, гидроксид(низш.)алкил, такой как 2-гидроксиэтил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, такой как метоксиэтил, фенил(низш.)алкил, такой как бензил или 2-фенилэтил, (низш.)алканоил, такой как ацетил, бензоил, замещенный бензоил, причем фенильный радикал прежде всего замещен 1 или более, предпочтительно 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, включающей нитро, амино, галоген, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидроксид, циано, карбоксид, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, и фенил(низш.)алкоксикарбонил, причем фенильный радикал не замещен или прежде всего замещен 1 или более, предпочтительно 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, включающей нитро, амино, галоген, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидроксид, циано, карбоксид,

(низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил и карбамоил, и предпочтительным является N-(низш.)алкиламино, такой как N-метиламино, гидроксид(низш.)алкиламино, такой как 2-гидроксиэтиламино или 2-гидроксипропил, (низш.)алкокси(низш.)алкил, такой как метоксиэтил, фенил(низш.)алкиламино, такой как бензиламино, N,N-  
 5 ди(низш.)алкиламино, N-фенил(низш.)алкил-N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкилфениламино, (низш.)алканоиламино, такой как ацетиламино, или заместитель, выбирают из группы, включающей бензоиламино и фенил(низш.)алкоксикарбониламино, причем фенильный радикал в каждом случае не  
 10 замещен или прежде всего замещен группой нитро или амино, или также группами галоген, амино, N-(низш.)алкиламино, N,N-ди(низш.)алкиламино, гидроксид, циано, карбокси, (низш.)алкоксикарбонил, (низш.)алканоил, карбамоил или аминокрбониламино. Дизамещенный амино означает также (низш.)алкиленамино, например, пирролидино, 2-оксопирролидино или пиперидино,  
 15 (низш.)оксаалкиленамино, например, морфолино, или (низш.)азаалкиленамино, например, пиперазино или N-замещенный пиперазино, такой как N-метилпиперазино или N-метоксикарбонилпиперазино.

Галоген означает фтор, хлор, бром или иод, прежде всего фтор, хлор или бром.

Гидроксид в виде простого эфира прежде всего означает C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>алкилокси, такой как н-децилокси, (низш.)алкокси (предпочтительно), такой как метокси, этокси, изопропилокси или трет-бутилокси, фенил(низш.)алкокси, такой как бензилокси, фенилокси, галоген(низш.)алкокси, такой как трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или 1,1,2,2-тетрафторэтокси, или (низш.)алкокси, который замещен моно- или  
 25 бициклическим арилом, содержащим 1 или 2 атома азота, предпочтительно (низш.)алкокси, который замещен группой имидазолил, такой как 1H-имидазол-1-ил, пирролил, бензимидазолил, такой как 1-бензимидазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего 2-пиримидинил, пиразинил, изохинолинил,  
 30 прежде всего 3-изохинолинил, хинолинил, индолил или тиазолил.

Гидроксид в виде сложного эфира прежде всего означает (низш.)алканоилокси, бензоилокси, (низш.)алкоксикарбонилокси, такой как трет-бутоксикарбонилокси, или фенил(низш.)алкоксикарбонилокси, такой как бензилоксикарбонилокси.

Карбокси в виде сложного эфира прежде всего означает (низш.)алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, метоксикарбонил или  
 35 этоксикарбонил, фенил(низш.)алкоксикарбонил или фенилоксикарбонил.

Алканоил означает алкилкарбонил, прежде всего (низш.)алканоил, например ацетил.

N-Моно- или N,N-дизамещенный карбамоил прежде всего замещен 1 или 2  
 40 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей (низш.)алкил, фенил(низш.)алкил и гидроксид(низш.)алкил, или (низш.)алкилен, окса(низш.)алкилен или аза(низш.)алкилен, необязательно замещенный по концевому атому азота.

Моно- или бициклическая гетероарильная группа, содержащая 0, 1, 2 или 3  
 45 циклических атома азота и 0 или 1 атом кислорода и 0 или 1 атом серы, причем указанные группы в каждом случае незамещены иди моно- или полизамещены, и относится к гетероциклическому остатку, который является ненасыщенным в цикле, связывающем гетероарильный радикал с остатком молекулы формулы (I), и  
 50 предпочтительно означает цикл, где в связывающем цикле, но необязательно также в любом конденсированном цикле, по крайней мере 1 атом углерода заменен на гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, где связывающий цикл содержит предпочтительно 5-12 атомов, более предпочтительно 5

или 6 атомов в цикле, и который является незамещенным или замещенным 1 или более, прежде всего 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, указанной выше в качестве заместителей для арила, наиболее предпочтительно (низш.)алкилом, таким как метил, (низш.)алкокси, таким как метокси или этокси, или гидрокси.

5 Предпочтительно моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, включающей 2Н-пирролил, пирролил, имидазолил, бензимидазолил, пиразолил, индазолил, пуринил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 4Н-хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалил, 10 хиназолинил, хиннолинил, птеридинил, индолизинил, 3Н-индолил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, фуразанил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. Более предпочтительно моно- или бициклическую гетероарильную группу выбирают из группы, включающей пирролил, имидазолил, такой как 1Н-имидазол-1-ил, бензимидазолил, такой как 1- 15 бензимидазолил, индазолил, прежде всего 5-индазолил, пиридил, прежде всего 2-, 3- или 4-пиридил, пиримидинил, прежде всего 2-пиримидинил, пиразинил, изохинолинил, прежде всего 3-изохинолинил, хинолил, прежде всего 4- или 8-хинолинил, индолил, прежде всего 3-индолил, тиазолил, бензо[d]пиразолил, тиенил и фуранил. В одном 20 предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пиридил означает радикал, замещенный группой гидроксид в орто-положении по атому азота и, следовательно, существует по крайней мере частично в форме соответствующего таутомера, которым является пиридин-(1Н)2-он. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пиримидинил замещен группой 25 гидроксид в положении 2 и 4 и, следовательно, существует в нескольких таутомерных формах, например, в виде пиримидин-(1Н,3Н)2,4-диона.

Гетероциклил прежде всего означает 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую систему, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей азот, 30 кислород и серу, ненасыщенную или полностью или частично насыщенную систему, незамещенную или замещенную прежде всего следующими группами: (низш.)алкил, такой как метил, фенил(низш.)алкил, такой как бензил, оксо или гетероарил, такой как 2-пиперазинил, гетероциклил прежде всего означает 2- или 3-пирролидинил, 2-оксо-5-пирролидинил, пиперидинил, N-бензил-4-пиперидинил, N-(низш.)алкил-4- 35 пиперидинил, N-(низш.)алкил-пиперазинил, морфолинил, например, 2- или 3-морфолинил, 2-оксо-1Н-азепин-3-ил, 2-тетрагидрофуранил или 2-метил-1,3-диоксолан-2-ил.

Соли прежде всего означают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

40 Указанные соли образуются, например, в виде кислотно-аддитивных солей, предпочтительно солей органических или неорганических кислот, и соединений формулы (I), содержащих основной атом азота, прежде всего фармацевтически приемлемых солей. Пригодные неорганические кислоты включают, например, 45 галогеноводородные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота или фосфорная кислота. Пригодные органические соли включают, например, карбоновые, фосфоновые, сульфоновые или сульфаминовые кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, октановая кислота, декановая кислота, 50 додекановая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аминокислоты, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота,

малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, метилмалеиновая кислота, циклогексанкарбоновая кислота, адамантанкарбоновая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, фталевая кислота, фенилуксусная кислота, миндальная кислота, коричная кислота, метан- или этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, 2-, 3- или 4-метилбензолсульфоновая кислота, метилсерная кислота, этилсерная кислота, додецилсерная кислота, N-циклогексилсульфаминовая кислота, N-метил-, N-этил- или N-пропилсульфаминовая кислота, или другие органические протонные кислоты, такие как аскорбиновая кислота.

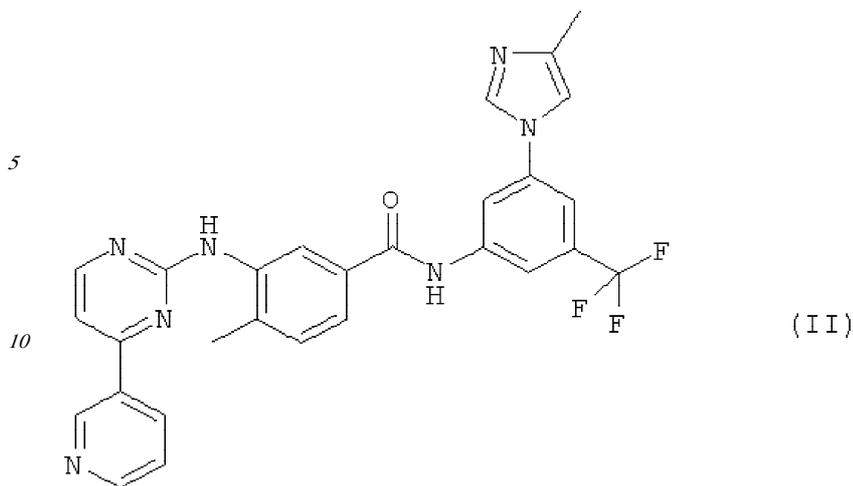
В присутствии отрицательно заряженных радикалов, таких как карбокси или сульфо, образуются также соли оснований, например, соли металла или аммония, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия, магния или кальция, или соли аммония или пригодных органических аминов, таких, как третичные моноамины, например, триэтиламин или три(2-гидроксиэтил)амин, или гетероциклических оснований, например, N-этилпиперидина или N,N'-диметилпиперазина.

Если в одной молекуле присутствуют основная группа и кислотная группа, соединение формулы (I) также образует внутренние соли.

Для выделения или очистки можно использовать фармацевтически неприемлемые соли, например, пикраты или перхлораты. Для терапевтического применения используют только фармацевтически приемлемые соли или свободные соединения (если их можно использовать в форме фармацевтических препаратов), которые являются предпочтительными.

В связи с близкими характеристиками новых соединений в свободной форме и в форме их солей, включая соли, которые используют в качестве промежуточных соединений, например, при очистке или идентификации новых соединений, следует понимать, что любая ссылка на свободные соединения в данном контексте относится также к соответствующим солям.

Соединения формулы (I) и способ их получения описаны в заявке WO 04/005281, опубликованной 15 января 2004 г., которая в полном объеме включена в настоящее описание заявки в качестве ссылки. Предпочтительное соединение означает 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид и его фармацевтически приемлемые N-оксиды и соли формулы (II).



В каждом случае при ссылке на патентные заявки или научные публикации, прежде всего в которых описаны производные пиримидиламинобензамида, предмет в отношении конечных продуктов, фармацевтических препаратов и пунктов формулы изобретения включен в настоящее описание в качестве ссылок на указанные публикации.

Структура активных агентов определена кодовыми номерами, общими и торговыми названиями, которые перечислены в текущем издании стандартного справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, в базе данных Patents International, например, IMS World Publications, содержание которых включено в объем описания в качестве ссылок.

Неожиданно было установлено, что производные пиримидиламинобензамида обладают терапевтическими свойствами, что позволяет их использовать прежде всего для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего нейрофиброматоза.

Настоящее изобретение относится к применению производных пиримидиламинобензамида для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего нейрофиброматоза.

Настоящее изобретение более подробно относится к применению производных пиримидиламинобензамида для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего нейрофиброматоза.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего NF, который заключается в том, что млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество производных пиримидиламинобензамида или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств.

Предпочтительно в настоящем изобретении предлагается способ лечения млекопитающих, прежде всего человека, страдающих от доброкачественных опухолей мозга, прежде всего NF, который заключается в том, что млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят ингибирующее количество 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамида (соединение (II)) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно указанный способ используют для лечения NF1 и NF2.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение производных пиримидиламинобензамида для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде всего NF.

5 Термин «лечение», использованный в данном контексте, включает профилактическое или предупреждающее лечение, а также лечение или подавление развития заболевания, включая лечение пациентов группы риска, подверженных заболеванию, или пациентов, которые предположительно подвержены заболеванию, а также лечение больных пациентов. Термин также включает лечение для замедления  
10 прогрессирующего заболевания.

Термин «лечебный», использованный в данном контексте, означает эффективность лечения начальных приступов, включая доброкачественные опухоли мозга, прежде всего NF.

15 Термин «профилактический» означает предотвращение развития или рецидива заболеваний, включая доброкачественные опухоли мозга, прежде всего NF.

Термин «замедление прогрессирующего», использованный в данном контексте, означает введение активного агента пациентам, находящимся на предварительной стадии или на ранней стадии заболевания, предназначенного для лечения, при этом  
20 пациентам поставлен диагноз предварительной стадии соответствующего заболевания, или пациенты находятся в состоянии, например, после курса лечения, или находятся в состоянии после несчастного случая, в результате которых может развиваться соответствующее заболевание.

Такие неожиданные свойства означают, что применение производных пиримидиламинобензамида представляет особый интерес при получении лекарственного средства для лечения доброкачественных опухолей мозга, прежде  
25 всего NF.

Для оценки возможности применения производных пиримидиламинобензамида, предназначенных прежде всего для лечения доброкачественных опухолей мозга,  
30 прежде всего NF, их высокой терапевтической эффективности и других преимуществ, можно провести клинические испытания, известные в данной области фармацевтики.

Точная доза производных пиримидиламинобензамида для подавления доброкачественных опухолей мозга, прежде всего NF, зависит от множества факторов,  
35 включающих организм-хозяина, природу и тяжесть состояния, подлежащего лечению, способ введения. Соединение формулы (I) можно вводить любым способом, включающим пероральный, парентеральный способы, например, внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутриопухолевый, или ректальный,  
40 или энтеральный способы. Предпочтительно соединение формулы (I) вводят перорально, предпочтительно суточная доза составляет 1-300 мг/кг массы тела или для более крупных приматов суточная доза составляет 50-5000 мг, предпочтительно 500-3000 мг. Предпочтительная пероральная суточная доза составляет 1-75 мг/кг массы тела или для более крупных млекопитающих суточная  
45 доза составляет 10-2000 мг, которую вводят в виде однократной дозы или многократных разделенных доз, например два раза в сутки.

Обычно сначала вводят более низкую дозу, а затем ее постепенно повышают до достижения оптимальной дозы, определяемой в ходе лечения организма-хозяина.  
50 Верхний предел дозы сопровождается побочными эффектами и определяется в ходе испытаний с участием субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Соединения формулы (I) можно комбинировать с одним или более фармацевтически приемлемых носителей и необязательно с одним или более других

стандартных фармацевтических адьювантов, и их можно вводить энтеральным способом, например, перорально, в форме таблеток, капсул, микрокапсул и т.п. или парентеральным способом, например, внутривенным или внутримышечным способом, в форме стерильных растворов или суспензий для инъекции. Энтеральные и парентеральные композиции получают стандартными методами.

Для лечения указанных патологических состояний производные пиримидиламинобензамида можно использовать в отдельности или в смеси по крайней мере с одним другим фармацевтически активным соединением. Указанные активные соединения можно включать в состав одного и того же фармацевтического препарата или включать в состав комбинированных препаратов типа «набор компонентов», то есть компоненты комбинации можно вводить независимо или в виде различных фиксированных комбинаций, содержащих определенные количества компонентов комбинации, то есть одновременно или в различные периоды времени. Компоненты набора можно вводить, например, одновременно или поочередно, в различные периоды времени и через равные или различные интервалы для каждого компонента набора. Примеры соединений, которые можно использовать в составе комбинации с производными пиримидиламинобензамида, включают, без ограничения перечисленным, цитотоксические химиотерапевтические агенты, такие как арабинозид цитозина, даунорубин, доксорубин, циклофосфамид, VP-16 или иматиниб и т.п. Кроме того, производные пиримидиламинобензамида можно комбинировать с другими ингибиторами передачи сигнала или другими онкоген-направленными лекарственными средствами, при этом следует ожидать синергетического эффекта.

Изобретение также относится к комбинации производных пиримидиламинобензамида, как описано в данном контексте, с иматинибом для лечения заболеваний и состояний, описанных в данном контексте. Такую комбинацию можно вводить в одно и то же время, то есть в форме фиксированных комбинированных фармацевтических композиции или препарата, или последовательно, или поочередно. В настоящее время предпочтительно введение производных пиримидиламинобензамида в виде лекарственной формы, как описано в данном контексте, а иматиниб предпочтительно вводить в виде его коммерческих препаратов Gleevec в США и Glivec в Европе в дозах, указанных в соответствующих инструкциях по применению.

Лечение доброкачественных опухолей мозга, прежде всего NF, указанной выше комбинацией можно применять для так называемого лечения первой линии, то есть для лечения пациентов с новым диагнозом, не проходивших никаких предшествующих курсов химиотерапии или т.п., или для так называемого лечения второй линии, то есть для лечения заболевания после предшествующего курса лечения иматинибом или производными пиримидиламинобензамида, в зависимости от тяжести или стадии заболевания, а также от общего состояния пациента и т.п.

#### Пример 1

Эффективность соединений формулы I в качестве ингибиторов рецепторных тирозинкиназ c-Kit и PDGF-R можно оценивать следующими методами.

Производные pro-B-лимфоидных клеток мыши BaF3-Tel-PDGFRbeta и BaF3-KitD816V (клеточную линию BaF3 получали из коллекции German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), Braunschweig, Германия) превращали в IL-3-независимые после стабильной трансдукции в присутствии Tel-гибрид-активированного штамма PDGFβ-R дикого типа (Golub T.R. и др., Cell 77(2): 307-316, (1994)) или D816V-мутант-активированной c-kit, соответственно. Клетки культивировали в среде RPMI-1640

(Animed # 1-14F01-I), содержащей 2% L-глутамин (Animed # 5-10K50-H) и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, Animed # 2-01F16-I).

Нетрансфектированные клетки ВаF3 дикого типа культивировали в указанной выше среде, содержащей 10 Ед./мл IL-3 (мышинный интерлейкин-3, Roche # 1380745).

5 Клетки разбавляли свежей средой до конечной плотности  $3 \times 10^5$  клеток и высевали в лунки 96-луночного планшета по 50 мкл ( $1,5 \times 10^4$  клеток в лунке). Затем в лунки добавляли по 50 мкл растворов соединений в концентрации 2х. В качестве внутреннего контроля обычно использовали ингибитор киназы РКC412. Контрольные клетки, 10 обработанные ДМСО (в конечной концентрации 0,1%), использовали в качестве контроля роста (100% рост). Кроме того, определяли фон планшета в лунках, содержащих только 100 мкл среды и не содержащих клетки. Величину  $IC_{50}$  определяли с использованием 8 трехкратных серийных разведений исследуемого соединения при 15 начальной концентрации 10 мкМ. После инкубации клеток в течение 48 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>, оценивали действие ингибиторов на жизнеспособность клеток при восстановительном окрашивании клеток ресазурином натрия (торговое название анализ или реагент AlamarBlue) по ранее описанной методике (O'Brien J. и др., Eur. J. Biochem. 267: 5421-5426, (2000)). В каждую лунку добавляли по 10 мкл 20 реагента AlamarBlue и планшеты инкубировали в течение 6 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Затем измеряли флуоресценцию в ридере для 96-луночных планшетов Gemini (фирмы Molecular Devices) при длине волны возбуждения 544 нм и длине волны испускания 590 нм.

25 Необработанные данные экспортировали в формат Excel, и для анализа данных из всех полученных значений вычитали фон. Антипролиферативное действие соединения рассчитывали по данным анализа AlamarBlue в виде процента от величины, полученной в лунках с контрольными клетками (которую принимали за 100%). Величину  $IC_{50}$  рассчитывали с использованием программного обеспечения XLfit. 30 Соединения формулы I характеризуются величиной  $IC_{50}$  для c-Kit и PDGFβ-R в интервале от 0,0003 до 20 мкМ, прежде всего от 0,001 до 0,1 мкМ.

#### Пример 2

Ген КИТ человека, кодирующий аминокислотную последовательность 544-976, 35 клонировали в донорной плазмиде бакуловируса рFB-GST-01. Указанную кодирующую последовательность вырезали с использованием рестрикционных эндонуклеаз Bam HI и EcoRI и лигировали с донорным вектором Bac-to-Bac рFB-GEX-P1 с совместимыми концевыми фрагментами. Затем включали требуемые мутации в ген КИТ (любезно предоставлены доктором М. Heinrich). Поскольку в исходной 40 плазмиде, которую использовали для получения мутантных кодирующих последовательностей, происходит сдвиг рамки считывания, мутантные плазмидные вставки вырезали и вставляли их в донорный вектор Bac-to-Bac рFB-GST-01 с использованием рестрикционных эндонуклеаз Bam HI-EcoRI для каждого мутанта. 45 Для подтверждения правильной последовательности в каждой мутантной плазмиде проводили определение последовательности в секвенаторе.

Плазмидную ДНК выделяли из 10 колоний, каждая из которых содержала клетки DH10Bac, трансформированные клонами мутантной плазмиды рFB-G01-KIT, как описано в разделе материалы и методы, и полученные клетки трансфектировали в 50 клетки Sf9. Трансфектированные клетки отделяли центрифугированием и полученный рекомбинантный бакуловир, присутствующий в супернатанте, амплифицировали. Для подтверждения экспрессии гибридного белка GST-с-KIT вирусными клонами проводили анализ лизата клеточного осадка методом вестерн-блотинга с

использованием для иммунодетекции антител анти-KIT и анти-GST.

Мутация KIT	Соединение II IC <sub>50</sub> (мкМ) (средняя величина)
D816F	>10
D816H	>10
D816N	<10
D816Y	>10
D816V	>10
K642E	<10
Y823D	<1
Del 550-558	<2
Del 557-561	<2
N822K	<10
V654A	>10
N822H	<10
Del 550-558 + V654A	<10
Мутация KIT	Соединение II IC <sub>50</sub> (мкМ) (средняя величина)
Del 557-561 + V654A	>10

Среду, содержащую вирус, собирали из культуральной среды трансфектированных клеток и использовали для инфицирования с целью повышения титра вируса. Вирусосодержащую среду, полученную после двух пассажей инфицирования, использовали для экспрессии белка в препаративном масштабе. Для препаративной экспрессии белка использовали культуральные чашки Петри площадью 100 см<sup>2</sup>, в которые высевали по 5×10<sup>7</sup> клеток на чашку и инфицировали 1 мл вирусосодержащей среды (приблизительно 5 единиц множественности заражения). Через 3 суток клетки собирали из чашек и центрифугировали при 500 об/мин в течение 5 мин. Клеточные осадки из 10-20 чашек площадью 100 см<sup>2</sup> ресуспендировали в 50 мл охлажденного льдом буферного раствора для лизиса (25 мМ трис-НСl, рН 7,5, 2 мМ ЭДТУ, 1% NP-40, 1 мМ DTT, 1 мМ PMSF). Клетки перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 15 мин и затем центрифугировали при 5000 об/мин в течение 20 мин.

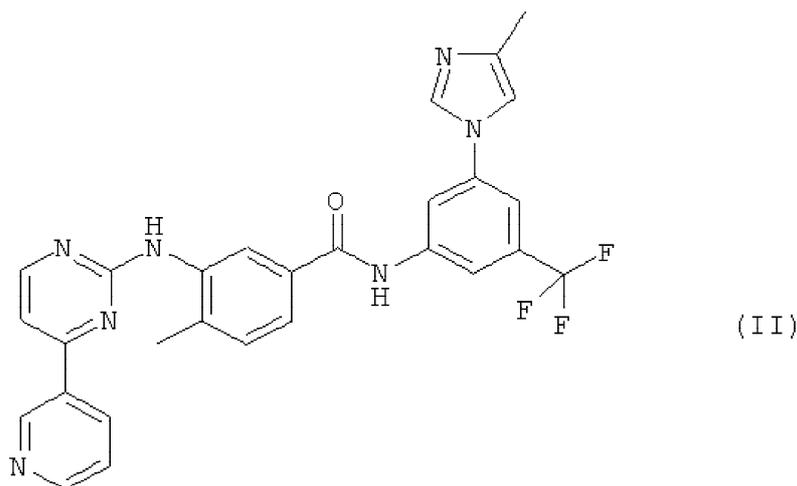
Центрифугированный клеточный лизат наносили на колонку с глутатионсефарозой (Pharmacia) объемом 2 мл, промывали 3 раза по 10 мл буферного раствора (25 мМ трис-НСl, рН 7,5, 2 мМ ЭДТУ, 1 мМ DTT, 200 мМ NaCl). Белки, меченные GST, элюировали 10 порциями, каждая по 1 мл, буферного раствора (25 мМ трис-НСl, рН 7,5, 10 мМ восстановленного глутатиона, 100 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 10% глицерин) и хранили при -70°С.

Киназную активность различных мутантов Kit определяли следующим методом. 200-500 нг мутантной киназы анализировали в присутствии или в отсутствие ингибиторов в буферном растворе (20 мМ трис-НСl, рН 7,6, 3 мМ MnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 3 мкг/мл poly(Glu,Tyr) 4:1, 1% ДМСО, 1,5 мкМ АТФ (γ-[<sup>33</sup>P]-ato 0,1 мКи). Реакцию проводили в 96-луночных планшетах (объем реакционной смеси 30 мкл) при комнатной температуре в течение 30 мин, и реакцию останавливали при добавлении по 20 мкл 125 мМ ЭДТУ. Затем 30 мкл реакционной смеси переносили на мембрану иммобилон-PVDF (фирмы Millipore, Bedford, MA, США), предварительно пропитанную метанолом в течение 5 мин, промытую водой и затем пропитанную 0,5% раствором H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, и мембрану помещали в установку с отключенным вакуумным насосом. После нанесения всех образцов, вакуум подключали и каждую лунку, промывали 200 мкл 0,5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Мембрану удаляли и промывали на качалке 4 раза 1,0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и один раз этанолом. Мембраны сушили при комнатной температуре

и помещали в штатив для <sup>96</sup>-луночных планшетов счетчика радиоактивности Packard TopCount и после добавления по 10 мкл в лунку сцинтилляционной жидкости Microscint (Packard) определяли радиоактивность. Величину IC<sub>50</sub> рассчитывали методом линейной регрессии по данным ингибирования в %, определенным в двойном повторе при 4 концентрациях (обычно 0,01, 0,1, 1 и 10 мкМ). За 1 единицу активности протеинкиназы принимали 1 нмоль <sup>33</sup>P, перенесенного из (γ-[<sup>33</sup>P]-АТФ на белок-субстрат за 1 мин на мг белка при КТ.

#### Формула изобретения

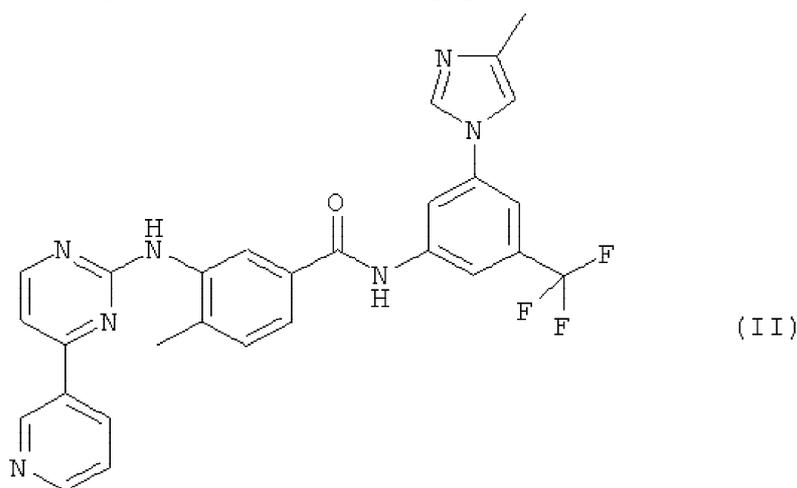
1. Соединение формулы (II), 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид,



и его N-оксиды или фармацевтически приемлемые соли, предназначенное для лечения доброкачественных опухолей мозга.

2. Соединение по п.1, где доброкачественные опухоли мозга выбраны из нейрофиброматоза типа 1 или типа 2.

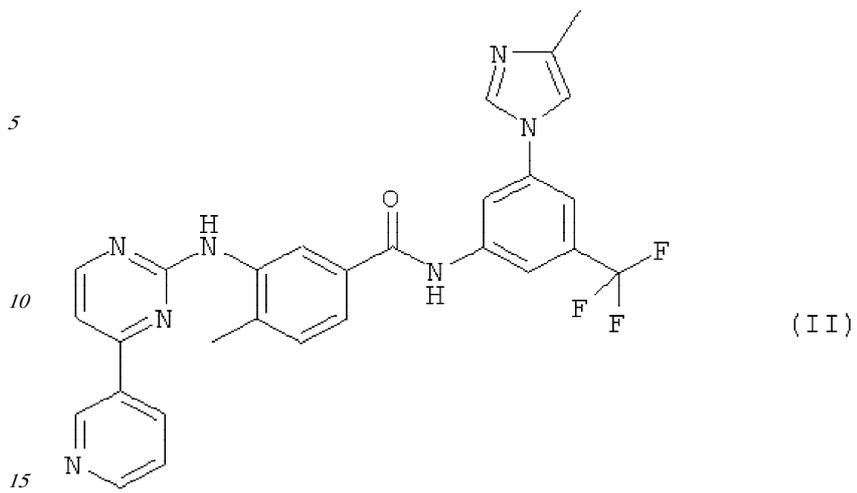
3. Применение соединения формулы (II)



или N-оксида или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения доброкачественных опухолей мозга.

4. Фармацевтический препарат, предназначенный для лечения доброкачественных

опухолей мозга, содержащий соединение формулы (II)



или его N-оксид или фармацевтически приемлемую соль.

20

25

30

35

40

45

50