

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090083** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 498/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.26

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(31) 62/538,193; 62/700,990

(32) 2017.07.28; 2018.07.20

(33) US

(86) PCT/US2018/043817

(87) WO 2019/023417 2019.01.31

(71) Заявитель:
**ТЕРНИНГ ПОИНТ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

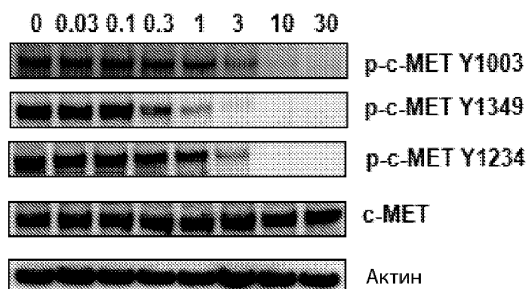
(72) Изобретатель:

**Цуй Цзинжун Джин, Роджерс Эван В.,
Унг Джейн, Уиттен Джеффри, Чжай
Даюн, Дэн Вэй, Чжан Синь, Хуан
Чжундун, Лю Цзин, Чжан Хань (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к определенным макроциклическим соединениям, которые ингибируют SRC и MET, и/или CSF1R, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам применения таких соединений для лечения рака.

Соединение 5 (нМ)



202090083

A1

A1

202090083

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 U.S. C. § 119(e) по предварительной заявке США, № 62/538193, поданной 28 июля 2017 года, и предварительной заявке США, № 62/700990, поданной 20 июля 2018 года, содержание которых, включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее раскрытие относится к определенным макроциклическим соединениям, которые ингибируют SRC и MET, и/или CSF1R, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам применения таких соединений для лечения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Протеинкиназы являются ключевыми регуляторами роста, пролиферации и выживания клеток. Генетические и эпигенетические изменения накапливаются в раковых клетках, приводя к аномальной активации путей передачи сигнала, которые управляют злокачественными процессами. (Manning, G. et al, The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, 298, 1912–1934). Фармакологическое ингибирование данных сигнальных путей открывает многообещающие возможности для целенаправленной терапии рака (Sawyers, C. Targeted cancer therapy. *Nature* **2004**, 432, 294–297).

[004] MET, также называемый рецептором фактора роста гепатоцитов (HGFR), был открыт в 1984 году (Cooper, C. S., et al Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* **1984**, 311, 29–33). Фактор роста гепатоцитов (HGF), также известный как фактор рассеяния (SF), является природным лигандом MET с высоким сродством (Bottaro DP et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science*. **1991**, **251** (4995), 802–804). Сигнальный путь HGF/MET вовлечен в инвазивный рост во время развития эмбрионов, постнатальную регенерацию органов, процессы заживления ран и регенерации тканей. Однако ось HGF/MET часто используется раковыми клетками для онкогенеза, инвазивного роста и метастазирования (Boccaccio, C.; Comoglio, P. M. Invasive growth: a MET-driven generic programme for cancer and stem cells. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 637–645). Нарушение регуляции MET и/или HGF посредством активации мутаций, амплификации генов, сверхэкспрессии и регуляции аутокринной или паракринной петли влияет на рост клеток,

пролиферацию, ангиогенез, инвазию, выживание и метастазирование, что приводит к онкогенезу и прогрессированию опухоли (Ma, PC et al. Expression and mutational analysis of MET in human solid cancers. *Genes Chromosomes Cancer* **2008**, 47, 1025–1037). Избыточная экспрессия MET и/или HGF была обнаружена в множестве солидных опухолей, таких как опухоли печени, молочной железы, поджелудочной железы, легких, почек, мочевого пузыря, яичников, мозга, простаты и многих других, и часто связана с метастатическим фенотипом и плохим прогнозом (Maulik, G., et al. Role of the hepatocyte growth factor receptor, MET, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, 13, 41–59). MET амплификация была отмечена при различных раковых заболеваниях человека, включая гастрорезофагеальный рак, колоректальный рак, НМРЛ, медуллобластомы и глиобластомы (Smolen, G. A., et al. Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103, 2316–2321). Разнообразный набор мутаций MET в тирозинкиназном домене, юкстамембране и внеклеточном домене как зародышевых, так и соматических мутациях был описан во многих солидных опухолях, включая наследственные и спорадические папиллярные карциномы почек человека, рак легких, рак яичников, гепатоцеллюлярные карциномы у детей, плоскоклеточный рак головы и шеи и рак желудка (Ghisso, E.; Giordano, S. Targeting MET: why, where and how? *Curr. Opin. Pharmacol.* **2013**, 13, 511–518). Делеция экзона 14 MET представляет собой новый класс действенных онкогенных событий с потенциальным клиническим воздействием и терапевтическим применением у пациентов, с различными типами рака (Pilotto S, MET exon 14 juxtamembrane splicing mutations: clinical and therapeutical perspectives for cancer therapy. *Ann Transl Med.* **2017** 5(1):2). Аутокринная или паракринная стимуляция является одним из механизмов aberrантной активации MET. Аутокринная активация MET играет причинную роль в развитии злокачественной меланомы и приобретении метастатического фенотипа (Otsuka, T., et al. MET autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res.* **1998**, 58, 5157–5167). Для глиобластомы (GBM) аутокринная экспрессия HGF коррелировала с уровнями фосфорилирования MET в аутокринных клеточных линиях HGF и показала высокую чувствительность к ингибированию MET *in vivo*, в то время как паракринная среда HGF могла усиливать рост глиобластомы *in vivo*, но не демонстрировала чувствительность к ингибированию MET (Xie, Q., et al. Hepatocyte growth factor (HGF) autocrine activation predicts sensitivity to MET inhibition in glioblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 570–575). Aberrантная экспрессия HGF является критическим элементом в патогенезе ОМЛ, который приводит к аутокринной активации

MET в почти половине клеточных линий ОМЛ и в клинических образцах (Kentsis, A., et al. Autocrine activation of the MET receptor tyrosine kinase in acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1118–1122).

[005] Повышенная регуляция передачи сигналов HGF/MET часто описывается как компенсаторная передача сигналов, которая приводит к устойчивости к киназной терапии. MET амплификация была обнаружена у 4-20% пациентов с НМРЛ с мутациями EGFR, которые выработали устойчивость к лечению гефитинибом или эрлотинибом (Sequist, L. V., et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 2240–2247). Повышенная регуляция лиганда HGF представляет собой другой механизм устойчивости к EGFR-TKI. Высокая экспрессия HGF была обнаружена среди клинических образцов с приобретенной устойчивостью, которые не имели мутации T790M или амплификации MET, а также среди случаев, которые проявляли первичную устойчивость, несмотря на наличие чувствительных к EGFR-TKI мутаций гена EGFR, чувствительных к активации (Yano, S., et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 9479–9487). Амплификация *MET* связана с приобретенной устойчивостью к цетуксимабу или панитумумабу у пациентов с метастатическим колоректальным раком, у которых не развивается мутация KRAS во время анти-EGFR терапии (Bardelli, A., et al. Amplification of the MET Receptor Drives Resistance to Anti-EGFR Therapies in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* **2013**, *3*, 658–673). Устойчивость, обусловленная фактором роста, из микроокружения опухоли представляет собой потенциальный общий механизм для ингибиторов противораковой киназы. Повышенная регуляция стромального HGF приводит к устойчивости к ингибитору BRAF рамурафенибу в клетках меланомы BRAF (Straussman, R., et al. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* **2012**, *487*, 500–504). Сообщалось, что лиганд-опосредованная активация альтернативных рецепторных тирозинкиназ наблюдалась в раковых клетках, первоначально зависящих либо от MET, FGFR2 или FGFR3, и RTK из семейств HER и EGFR, и также от MET, компенсирующих потерю друг друга (Harbinski, F., et al. Rescue screens with secreted proteins reveal compensatory potential of receptor tyrosine kinases in driving cancer growth. *Cancer Discov.* **2012**, *2*, 948–959). Следовательно, блокирование адаптивных клеточных ответов, которые управляют компенсаторной экспрессией лиганда, необходимо для достижения оптимальных и устойчивых противоопухолевых эффектов.

[006] Онкогенная мутация K-Ras часто встречается при раковых заболеваниях, включая рак поджелудочной железы, желудка и легких. K-Ras мутантный рак в большей степени зависит от K-Ras в условиях культивирования, не зависящих от закрепления, чем в условиях однослойной культуры. Усиленная экспрессия Met и передача сигналов важна для независимого от закрепления роста мутантных раковых клеток K-Ras и предполагается, что фармакологические ингибиторы MET могут быть эффективными для пациентов с K-Ras-мутациями (Fujita-Sato, S., et al. Enhanced MET Translation and Signaling Sustains K-Ras-Driven Proliferation under Anchorage-Independent Growth Conditions. *Cancer Res.* **2015**, 75, 2851-2862).

[007] Цитоплазматические тирозинкиназы семейства SRC (SFK) играют важную роль в трансдукции сигнала, индуцированного большим количеством внеклеточных стимулов, включая факторы роста и интегрины (Parsons, S. J., et al. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*, **2004**, 23, 7906–7909). Повышенная экспрессия нерецепторной SRC-тирозинкиназы и/или повышенная активность SRC-киназы отмечена при широком разнообразии раковых заболеваний человека, включая рак молочной железы, толстой кишки, легких и головы, и шеи. Сообщалось, что повышенная активация SRC и STAT3 связана со многими видами рака эпителия и связана с экспрессией ряда факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов и HGF. SRC и STAT3 могут действовать совместно как восходящие регуляторы экспрессии HGF, приводя к созданию аутокринной петли HGF, усилению сигнала и инвазивному фенотипу (Wojcik, E. J., et al. A novel activating function of SRC and STAT3 on HGF transcription in mammary carcinoma cells. *Oncogene*. **2006**, 25, 2773-84). Следовательно, нацеливание на SRC/STAT3-сигнальный путь может быть эффективным для разрушения аутокринных петель HGF при раке. Ингибиторы EGFR показывают хороший ответ только у EGFR-мутантных пациентов с НМРЛ. EGFR-активация дикого типа инвазивных фенотипов в значительной степени зависит от передачи сигналов EGFR-SRC-MET через HGF-независимый путь (Dulak AM, et al. HGF-independent potentiation of EGFR action by MET. *Oncogene*. 2011, 30, 3625-3635). Лиганды EGFR индуцируют накопление активированного MET, которое начинается через 8 ч и продолжается в течение 48 ч, что приводит к увеличению экспрессии MET и фосфорилированию критических остатков тирозина MET без активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) или АКТ. Данная латеральная передача сигналов, связанная с транскрипцией гена, связана с длительным фосфорилированием SRC, и путь SRC связан с передачей EGFR в MET. Хотя EGFR сверхэкспрессируется около в 90% плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), ингибиторы EGFR, разработанные к настоящему времени, обладают ограниченной клинической эффективностью. Например,

лиганд-независимая активация MET специфически способствует устойчивости к эрлотинибу в HNSCC с активированным SRC, где активация MET более зависит от SRC, чем от EGFR, обеспечивая альтернативный путь выживания (Stabile, L. P., et al. c-SRC activation mediates erlotinib resistance in head and neck cancer by stimulating MET. *Clin Cancer Res.* **2012**, 19, 1–13). Аберрантная активация SRC была продемонстрирована при многочисленных эпителиальных опухолях, включая HNSCC. Ингибирование SRC приводило к универсальному и глубокому снижению инвазии и миграции клеточных линий HNSCC, но вызывало цитотоксичность в некоторых клеточных линиях HNSCC. Устойчивая активация MET обеспечивает устойчивость к ингибированию SRC. Синергетические цитотоксические эффекты ингибирования SRC и MET наблюдались в клеточных линиях HNCC (Sen, B., et al. Distinct interactions between SRC and MET in mediating resistance to SRC inhibition in head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* **2010**, 17, 1–11).

[008] Сообщалось, что вызванная цетуксимабом активация MET приводила к устойчивости к цетуксимабу в клетках рака толстой кишки Caco-2, и активация SRC стимулировала устойчивость к цетуксимабу, взаимодействуя с MET через образование комплекса MET/SRC/EGFR (Song N, et al. Cetuximab-induced MET activation acts as a novel resistance mechanism in colon cancer cells. *Int J Mol Sci.* **2014**, 15, 5838–5851). SRC является ключевым нисходящим трансдуктором роста опухоли, вызванного MET. Ингибирование SRC в клеточных линиях рака желудка, зависимых от Met, повышает чувствительность клеток к ингибированию MET, что поддерживает терапевтический потенциал комбинаторного лечения ингибиторами MET и SRC (Bertotti, A., et al. Inhibition of SRC impairs the growth of MET-addicted gastric tumors. *Clin Cancer Res.* 2010, 16, 3933–3943). Хотя передача сигналов HGF/MET участвует в развитии колоректального рака (CRC), было показано, что ингибирование одного только MET имеет ограниченную эффективность. Активация SRC была необходима для лиганд-зависимой и независимой активации MET. Комбинированное ингибирование MET и SRC усиливало ингибирование пролиферации и апоптоза клеток в раковых клетках толстой кишки, мутантных, и дикого типа RAS (Song, N., et al. Dual inhibition of MET and SRC kinase activity as a combined targeting strategy for colon cancer. *Exp Ther Med* 2017.4692).

[009] CSF1R, также известный как FMS, является рецептором колониестимулирующего фактора 1, цитокина, который контролирует выработку, дифференцирование и функцию макрофагов. Непроходящее воспаление в микроокружении опухоли является признаком рака и связано с M2-поляризованными макрофагами. Связанные с опухолью макрофаги (TAM) более напоминают M2-поляризованные макрофаги и играют важную роль в

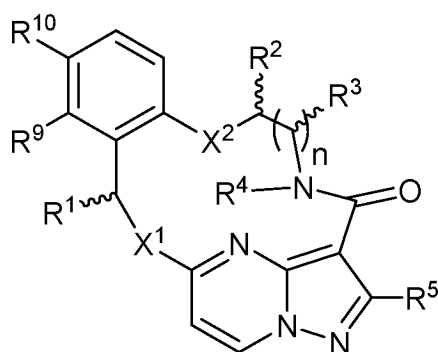
стимулировании пролиферации, инвазии и метастазирования рака (Yang L, et al. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol.* **2017**, 10, 58). Стимулирующая опухоль функция TAM основана на их способности секретировать проангиогенные факторы и факторы роста, и также эффективно подавлять эффекторную функцию Т-клеток, высвобождая иммуносупрессивные цитокины и влияя на их метаболизм (Ries CH, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell.* 2014, 25, 846-859). Хотя анти-PD-1 моноклональные антитела (mAb), нацеленные на иммунные контрольные точки, продемонстрировали преимущества при лечении некоторых видов рака, данные лекарственные средства не всегда эффективны. Недавние исследования показали, что на эффективность анти-PD-1 mAb влиял захват связанных с анти- PD-1-mAb PD-1+опухоль инфильтрующих CD-8+ Т-клеток, PD-1-связанными с опухолью макрофагами. Комбинированная терапия, предназначенная для нацеливания на опухолевые макрофаги и анти-PD-1, может обеспечить дополнительную выгоду за счет увеличения доставки лекарственного средства через блокаду контрольной иммунной точки к CD8+ Т-клеткам, тем самым усиливая активность иммунотерапии (Arlauckas SP, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med.* **2017**, 9(389). pii: eaal3604). Выживание TAM опосредуется передачей сигналов через рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), а ингибирование передачи сигналов CSF1R уменьшает TAM и увеличивает соотношение CD8/CD4 Т-клеток у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. Следовательно, нацеливание на передачу сигналов CSF1R, ведущее к модуляции TAM, является многообещающей терапевтической стратегией при различных солидных опухолях, как в виде отдельного агента, так и в сочетании со стандартными химиотерапевтическими агентами и иммунотерапией. Коэкспрессия CSF1R и CSF1 чаще всего обнаруживается в инвазивных опухолях. Аутокринная активация CSF-1R индуцировала гиперпролиферацию и нарушение целостности соединения в ацинарных структурах, образованных эпителиальными клетками молочной железы человека в трехмерной культуре посредством SRC-зависимого механизма (Wrobel CN, et al. Autocrine CSF1R activation promotes SRC-dependent disruption of mammary epithelial architecture. *J Cell Biol.* **2004**, 165, 263-273). Ингибирование CSF-1R и SRC может оказаться ценной стратегией в лечении инвазивных опухолей. Тенозиновиальная гигантоклеточная опухоль (TGCT) или пигментированный вильонодулярный синовит (PVNS) представляют собой клональную неопластическую пролиферацию, возникающую из клеток со сверхэкспрессией CSF1, которые рекрутируют несущие CSF1R поликлональные макрофаги и составляют

основную часть опухоли. Ингибирование CSF1R с использованием низкомолекулярных ингибиторов может привести к улучшению состояния пораженного соединения (Ravi V, et al. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *Curr Opin Oncol.* **2011**, 23, 361-366).

[010] Таким образом, aberrантная активация пути HGF/MET часто обнаруживается при раке человека через избыточную экспрессию белка, мутацию, амплификацию генов, а также паракринную или аутокринную активацию. Кроме того, активация передачи сигналов HGF/MET приводит к устойчивости к терапии рака. Активация SRC связана с лиганд-зависимой и независимой активацией MET. CSF1R играет важную роль в регуляции макрофагов, ассоциированных с опухолью. Следовательно, полифармакологическое ингибирование MET/SRC/CSF1R имеет большой потенциал для терапевтических вмешательств при раке. На сегодняшний день соединения, которые ингибируют MET/SRC и/или CSF1R, были труднодостижимыми. Таким образом, существует значительная неудовлетворенная потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[011] В одном аспекте раскрытие относится к соединению Формулы I



I

[012] или его фармацевтически приемлемой соли, где

[013] X¹ и X² независимо представляют собой –CR⁶R⁷-, S, S(O), S(O)₂, O или N(R⁸);

[014] R¹ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₁₀ арил, -C(O)OR⁸ или -C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆

-C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[017] R⁵ представляет собой H или -NR⁶R⁷;

[018] каждый R⁶, R⁷ и R⁸, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила и C₃-C₆-циклоалкила; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле и C₃-C₆ циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, фтором, хлором, бромом, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C₆-C₁₀ арилом, 5-7-членным гетероарилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) или -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

[019] R⁹ представляет собой H, фтор, хлор, бром, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

[020] R¹⁰ представляет собой водород, фтор, хлор или бром; и

[021] n равно 1 или 2;

[022] при условии, что когда R⁵ представляет собой H, R⁹ выбран из группы, состоящей из -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

[023] В другом аспекте раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, по меньшей мере один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ.

[024] В другом аспекте раскрытие относится к способу лечения рака у пациента, включающему

[025] а. введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи.

[026] В другом аспекте раскрытие относится к способу лечения рака у пациента, включающему

[027] а. введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R; и

[028] б. введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет

собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации этого аспекта дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи.

[029] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи.

[030] В другом аспекте раскрытие относится к соединению, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации этого аспекта дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи.

[031] В другом аспекте раскрытие направлено на применение соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение вводят в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации этого

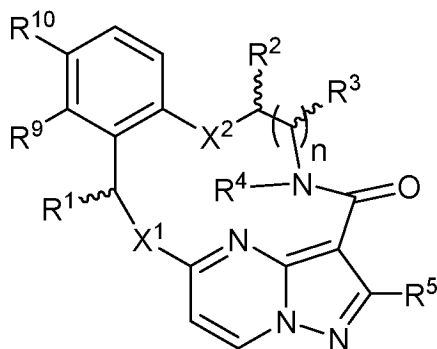
аспекта дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[032] В другом аспекте раскрытие относится к композиции, содержащей соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I. В некоторых вариантах реализации этого аспекта рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластому или рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение вводят в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации этого аспекта по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации этого аспекта дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[033] В еще одном аспекте раскрытие относится к синергетической композиции соединения, которая ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, и к ингибитору EGFR, причем два компонента вступают в контакт друг с другом в локусе. В некоторых вариантах реализации этого аспекта соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет Формулу I.

[034] Дополнительные варианты реализации, признаки и преимущества раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и практического применения раскрытия. Соединения по настоящему изобретению могут быть описаны как варианты реализации в любом из следующих перечисленных пунктов. Следует понимать, что любой из вариантов реализации, описанных в данном документе, может использоваться в связи с любыми другими вариантами реализации, описанными в данном документе, в той степени, в которой варианты реализации не противоречат друг другу.

[035] 1. Соединение формулы I



[036] или его фармацевтически приемлемая соль, где

[037] X^1 и X^2 независимо представляют собой $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, S, S(O), S(O)₂, O или N(R⁸);

[038] R¹ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₁₀ арил, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

[039] каждый R² и R³ независимо представляют собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂,

-C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом; или R² и R³, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, необязательно образуют C₅-C₇ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁴, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

[040] R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[041] R⁵ представляет собой H или -NR⁶R⁷;

[042] каждый R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила и C₃-C₆ циклоалкила; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле и C₃-C₆ циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, фтором, хлором, бромом, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C₆-C₁₀ арилом, 5-7-членным гетероарилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) или -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

[043] R⁹ представляет собой H, фтор, хлор, бром, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

[044] R¹⁰ представляет собой водород, фтор, хлор или бром; и

[045] n равно 1 или 2;

[046] при условии, что когда R⁵ представляет собой H, R⁹ выбран из группы, состоящей из -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкила, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

[047] 2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой H.

[048] 3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой -CN.

[049] 4. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ представляет собой F.

- [050] 5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-NR^6R^7$.
- [051] 6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^7 представляют собой H.
- [052] 7. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой $-CN$.
- [053] 8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой $-CN$.
- [054] 9. Соединение по любому из пп.5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой фтор.
- [055] 10. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой $N(R^8)$.
- [056] 11. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой C_1-C_6 алкил, где каждый атом водорода независимо необязательно замещен фтором, хлором, бромом, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ алкилом, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил),
- [057] $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C_6-C_{10} арилом, 5-7-членным гетероарилом, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил) или $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.
- [058] 12. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой этил, пропил, изопропил или метилциклопропил.
- [059] 13. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 представляет собой O.
- [060] 14. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, $-C(O)OR^7$ или $-C(O)NR^7R^8$; где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле и C_6-C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ алкилом, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)C_1-C_6$ алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)NHC_1-C_6$ алкилом, $-NHC(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-NHS(O)(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$

алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом, и R³ представляет собой H.

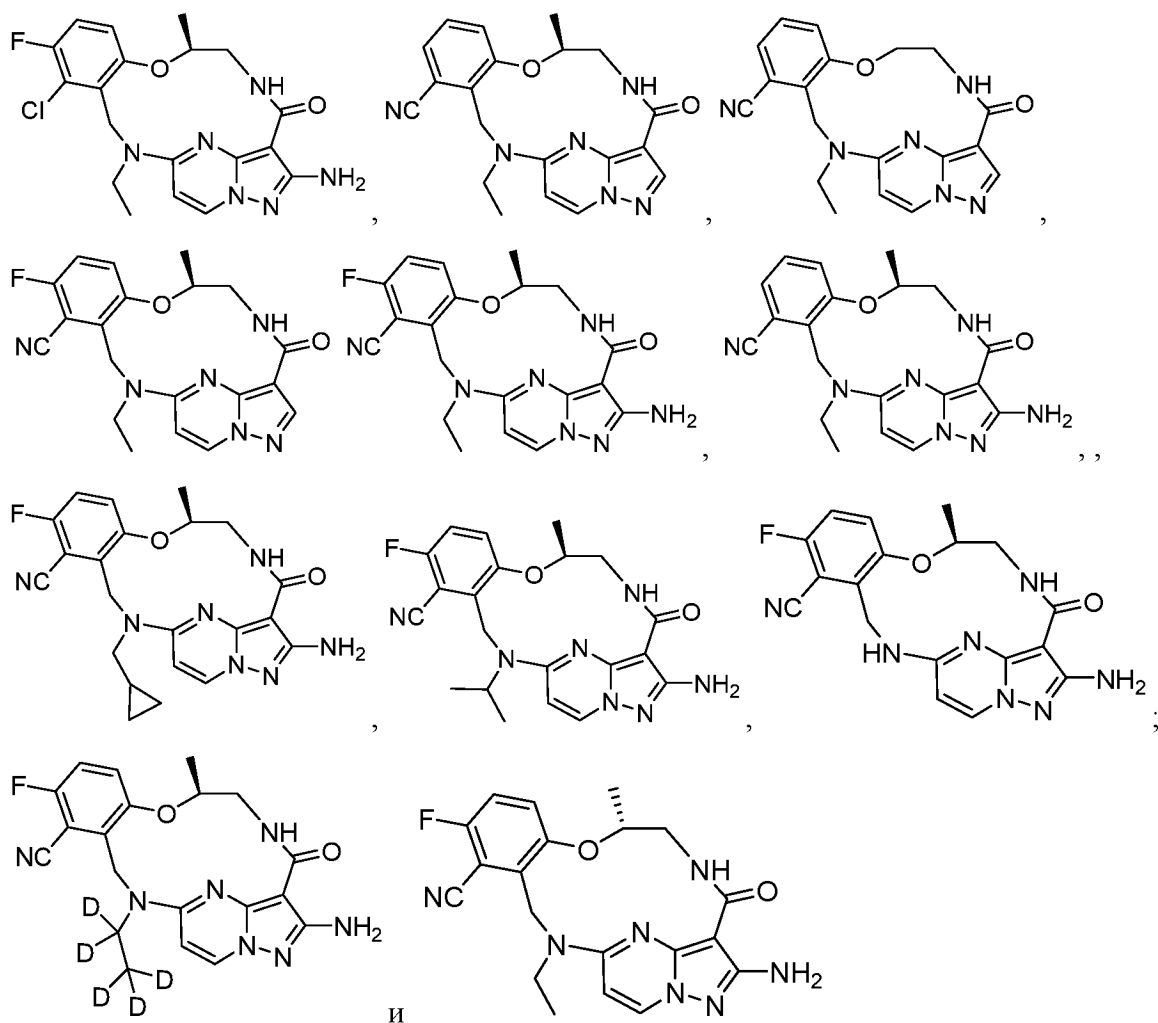
[061] 15. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[062] 16. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой метил.

[063] 17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H и R³ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -C(O)OR⁷ или -C(O)NR⁷R⁸; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[064] 18. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² и R³ представляют собой H.

[065] 19. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



[066] или его фармацевтически приемлемая соль.

[067] 20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ.

[068] 21. Способ лечения рака у пациента, включающий

[069] а. введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R.

[070] 22. Способ по п.22, в котором соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп.1-19.

[071] 23. Способ по п.21 или 22, причем раком является рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[072] 24. Способ по любому из пп. 21-23, дополнительно включающий

[073] б. введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

[074] 25. Способ по п.24, причем по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

[075] 26. Способ по п.24, причем дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[076] 27. Способ по п.26, причем антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

[077] 28. Способ по п.24, причем дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

[078] 29. Способ по п.28, причем низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, gefитиниб, HKI 357, лапатиниб, осимертиниб, наковотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[079] 30. Способ по любому из пп.24, 28 или 29, причем дополнительным противораковым агентом является gefитиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[080] 31. Способ по любому из пп.24, 28 или 29, причем дополнительным противораковым агентом является осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[081] 32. Способ по любому из пп.24, 28 или 29, причем дополнительным противораковым агентом является эрлотиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[082] 33. Соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака у пациента.

[083] 34. Соединение по п.33, причем соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп.1-19.

[084] 35. Соединение по п.33 или 34, причем рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластома или рак головы и шеи.

[085] 36. Соединение по любому из пп. 33-35 в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

[086] 37. Соединение по п.36, причем по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR, или его фармацевтически приемлемую соль.

[087] 38. Соединение по п.36, причем дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

- [088] 39. Соединение по п.38, причем антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.
- [089] 40. Соединение по п.36, причем дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.
- [090] 41. Соединение по п.40, причем низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригафиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, gefитиниб, HKI 357, лапатиниб, осимертиниб, наковотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.
- [091] 42. Соединение по любому из пп. 36, 40 или 41, причем дополнительный противораковый агент представляет собой gefитиниб, или его фармацевтически приемлемую соль.
- [092] 43. Соединение по любому из пп. 36, 40 или 41, причем дополнительным противораковым средством является осимертиниб, или его фармацевтически приемлемая соль.
- [093] 44. Соединение по любому из пп. 36, 40 или 41, причем дополнительный противораковый агент представляет собой эрлотиниб, или его фармацевтически приемлемую соль.
- [094] 45. Применение соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, при получении лекарственного средства для применения при лечении рака.
- [095] 46. Применение по п.45, причем соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп.1-19.
- [096] 47. Применение по п.45 или 46, причем рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластома или рак головы и шеи.
- [097] 48. Применение по любому одному из пунктов 45-47 в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.
- [098] 49. Применение по п.48, причем по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.
- [099] 50. Применение по п.48, причем дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.
- [0100] 51. Применение по п. 50, причем антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

[0101] 52. Применение по п.48, причем дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

[0102] 53. Применение по п.52, причем низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, НКІ 357, лапатиниб, осимертиниб, наквотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0103] 54. Применение по любому из пп. 48, 52 или 53, причем дополнительным противораковым агентом является гефитиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[0104] 55. Применение по любому из пп. 48, 52 или 53, причем дополнительным противораковым агентом является осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[0105] 56. Применение по любому из пп. 48, 52 или 53, причем дополнительным противораковым агентом является эрлотиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[0106] 57. Композиция, содержащая соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве для применения при лечении рака у пациента.

[0107] 58. Композиция по п.57, причем соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп.1-20.

[0108] 59. Композиция по п.56 или 57, причем раком является рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0109] 60. Композиция по любому из пп. 57-59 в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

[0110] 61. Композиция по п. 60, причем по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

[0111] 62. Композиция по п. 60, причем дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[0112] 63. Композиция по п.62, причем антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

[0113] 64. Композиция по п. 60, причем дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

[0114] 65. Композиция по п.64, причем низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, НКІ 357, лапатиниб, осимертиниб, наквотиниб, назартиниб, нератиниб,

олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0115] 66. Композиция по любому из пп. 60, 64 или 65, причем дополнительный противораковый агент представляет собой гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0116] 67. Композиция по любому из пп. 60, 64 или 65, причем дополнительный противораковый агент представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0117] 68. Композиция по любому из пп. 60, 64 или 65, причем дополнительный противораковый агент представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0118] 69. Синергетическая композиция соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, и ингибитор EGFR, причем два компонента вступают в контакт друг с другом в локусе.

[0119] 70. Синергетическая композиция по п. 69, причем соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-19.

[0120] 71. Синергетическая композиция по п. 69 или 70, причем локус представляет собой пациента.

[0121] 72. Синергетическая композиция по п. 69 или 70, причем локус представляет собой рак.

[0122] 73. Синергетическая композиция по п.72, причем рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0123] 74. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, причем ингибитор EGFR представляет собой антитело к EGFR.

[0124] 75. Синергетическая композиция по п.74, причем антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

[0125] 76. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, причем ингибитор EGFR представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

[0126] 77. Синергетическая композиция по п.76, причем низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, НК1 357, лапатиниб, осимертиниб, наквотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0127] 78. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, 76 или 77, причем ингибитором EGFR является гефитиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[0128] 79. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, 76 или 77, причем ингибитором EGFR является осимертиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

[0129] 80. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, 76 или 77, причем ингибитором EGFR является эрлотиниб или его фармацевтически приемлемая соль.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0130] На Фиг. 1 представлено гель-изображение исследований фосфорилирования MET в клетках SNU-5 после 4 ч инкубации с Соединением 5. Гель показывает, что Соединение 5 ингибирует фосфорилирование MET в клетках SNU-5.

[0131] На Фиг. 2 представлено гель-изображение исследований фосфорилирования MET и нижестоящих эффекторов в клетках MKN-45 после 16 ч инкубации с соединением 5. Гель показывает, что Соединение 5 ингибирует фосфорилирование MET и нижестоящих последующих эффекторов в клетках MKN-45.

[0132] На Фиг. 3 представлено график, показывающий влияние Соединения 5, капматиниба и AZD9291 на пролиферацию клеток HCC827. Сильная синергическая активность наблюдалась в комбинации AZD9291 с Соединением 5 с IC_{50} 2 нМ и E_{max} 71% в анализе пролиферации клеток HCC827. (▼) капматиниб (IC_{50} : > 10000 нМ, $E_{max}\%$: -), (▲) Соединение 5 (IC_{50} : 3000 нМ, $E_{max}\%$:), (■) AZD9291 (IC_{50} : 5 нМ (частичное), $E_{max}\%$: 47), (◆) капматиниб (1 мкМ) + AZD9291 (IC_{50} : 5 нМ (частичное), $E_{max}\%$: 47), (●) Соединение 5 (1 мкМ) + AZD9291 (IC_{50} : 2 нМ, $E_{max}\%$: 71).

[0133] На Фиг. 4 представлено влияние Соединения 5, капматиниба, AZD9291 и их комбинаций на апоптоз клеток HCC827 после 48 ч инкубации. Соединение 5 синергично AZD9291 для апоптоза в клеточной линии HCC827.

[0134] На Фиг. 5 представлено анализ заживления, в котором Соединение 5 и капматиниб ингибируют клеточную миграцию клеток MKN-45.

[0135] На Фиг. 6 представлено анализ заживления, в котором Соединение 5 ингибировало миграцию клеток HCC827, а капматиниб показал минимальный эффект.

[0136] На Фиг. 7 представлено график, показывающий влияние Соединения 5 на рост опухоли в модели ксенотрансплантата MKN-45. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 3 мг/кг, дважды в сутки, (▲) Соединение 5 в дозе 10 мг/кг, дважды в сутки, (▼) Соединение 5 в дозе 30 мг/кг, дважды в сутки.

[0137] На Фиг. 8 представлено влияние Соединения 5 на массу тела мышей с опухолями ксенотрансплантата MKN-45. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 3 мг/кг, дважды в

сутки, (▲) соединение 5 в дозе 10 мг/кг, дважды в сутки, (▼) Соединение 5 в дозе 30 мг/кг, дважды в сутки.

[0138] На Фиг. 9 представлено геле-изображение исследований ингибирования фосфорилирования MET Соединением 5 в модели ксенотрансплантата MKN-45.

[0139] На Фиг. 10 представлено диаграмму, показывающую влияние Соединения 5 на фосфорилирование Met Y1234/1235 в опухолях MKN-45. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 10 мг/кг в течение 4 ч, (▲) Соединение 5 в дозе 10 мг/кг в течение 12 ч, (▼) Соединение 5 в дозе 3 мг/кг в течение 4 ч, (◆) Соединение 5 в дозе 3 мг/кг 12 ч

[0140] На Фиг. 11 представлено диаграмму, показывающую противоопухолевую активность соединения 5 в опухолях LU2503 PDX. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг дважды в сутки.

[0141] На Фиг. 12 представлено диаграмму, показывающую массу тела мышей с опухолями LU2503 PDX, получавшими соединение 5. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг дважды в сутки.

[0142] На Фиг. 13 представлено диаграмму, показывающую противоопухолевую активность соединения 5 в опухолях BaF3 ETV6-CSF1R. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 5 мг/кг дважды в сутки, (▲) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг дважды в сутки.

[0143] На Фиг. 14 представлено диаграмму, показывающую массу тела мышей с опухолями LU25BaF3 ETV6-CSF1R, получавшими соединение 5. (●) носитель, (■) соединение 5 в дозе 5 мг/кг дважды в сутки, (▲) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг дважды в сутки.

[0144] На Фиг. 15 представлено диаграмму, показывающую противоопухолевую активность соединения 5 в синергетической модели опухоли мыши MC38. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг дважды в сутки.

[0145] На Фиг. 16 представлено диаграмму, показывающую массу тела мышей в синергетической модели опухоли мыши MC38, получавших соединение 5. (●) носитель, (■) Соединение 5 в дозе 15 мг/кг в два раза в сутки.

[0146] На Фиг. 17A-17G представлено графики, показывающие FACS-анализ образцов опухолей из каждой группы после 7-го дня лечения Соединением 5. На Фиг. 17A представлено % относительно клеток CD45⁺; CD8 T-клетки. На Фиг. 17B представлено % относительно клеток CD45⁺; CD4 T-клетки. На Фиг. 17C представлено % относительно клеток CD45⁺; Т-об. На Фиг. 17D представлено % относительно клеток CD45⁺; MDSC. На Фиг. 17E представлено % относительно клеток CD45⁺; TAM. На Фиг. 17F представлено % относительно клеток CD45⁺; Макрофаг M1. на Фиг. 17G представлено % относительно клеток CD45⁺; Макрофаг M2.

[0147] На Фиг. 18A-18G представлено графики, показывающие FACS-анализ образцов опухолей из каждой группы после 11-го дня обработки Соединением 5. На Фиг. 18A представлено % относительно клеток CD45 +; CD4 Т-клетки. На Фиг. 18B представлено % относительно клеток CD45 +; CD8 Т-клетки. На Фиг. 18C представлено % относительно клеток CD45 +; Т-об. На Фиг. 18D представлено % относительно клеток CD45 +; MDSC. На Фиг. 18E представлено % относительно клеток CD45 +; TAM. На Фиг. 18F представлено % относительно клеток CD45 +; Макрофаг M1. На Фиг. 18G представлено % относительно клеток CD45 +; Макрофаг M2.

[0148] На Фиг. 19 представлено диаграмму, показывающую эффективность соединения 5 in vivo на модели подкожной синергетичной опухоли мыши MC38. (●) G1-носитель + ISO IiG; (■) Соединение 5; (▲) анти-PD-1, (▼) Соединение 5 + анти-PD-1.

[0149] На Фиг. 20 представлено диаграмму, показывающую массу тела мышей, имеющих модель подкожной синергетической опухоли мыши MC38. (●) G1-носитель + ISO IiG; (■) Соединение 5; (▲) анти-PD-1, (▼) Соединение 5 + анти-PD-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0150] Прежде чем настоящее раскрытие будет дополнительно описано, следует понимать, что это раскрытие не ограничено конкретными описанными вариантами реализации, поскольку они, конечно же, могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения, так как объем настоящего раскрытия будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0151] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в данном документе, включены в полный объем посредством ссылки. Если определение, изложенное в данном разделе, противоречит или иным образом не согласуется с определением, изложенным в патенте, заявке или другой публикации, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, определение, изложенное в данном разделе, имеет преимущественную силу над определением, включенным в данный документ путем ссылки.

[0152] Как используется в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не предписывает иное. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. Как

такое, это утверждение предназначено для использования в качестве предшествующей основы для использования такой исключительной терминологии, как «лишь», «только» и тому подобное, в связи с перечислением элементов претензии или использованием «отрицательного» ограничения.

[0153] Используемые в данном документе термины «включающий» и «содержащий» используются в их открытом, неограничивающем смысле.

[0154] Чтобы дать более краткое описание, некоторые количественные выражения, приведенные в данном документе, не квалифицированы термином «около». Понятно, что независимо от того, используется ли термин «около» явно или нет, каждая величина, приведенная в данном документе, предназначена для обозначения фактического заданного значения, а также для ссылки на приближение к такому заданному значению, которое было бы разумно выведено с применением основных навыков в данной области техники, включая эквиваленты и приближения из-за экспериментальных условий и/или условий измерения для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход указывается в процентах, такой выход относится к массе вещества, для которого выход приводится по отношению к максимальному количеству того же вещества, которое может быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Концентрации, которые приведены в процентах, относятся к массовым соотношениям, если не указано иное.

[0155] Если не указано иное, способы и методики настоящих вариантов реализации обычно выполняются в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

[0156] Химическая номенклатура для соединений, описанных в данном документе, обычно была получена с использованием коммерчески доступного ACD/Name 2014 (ACD/Labs) или ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer).

[0157] Понятно, что определенные признаки раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут предоставляться в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки раскрытия, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут предоставляться отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в данном документе так

же, как если бы каждая комбинация была раскрыта индивидуально и в явном виде, в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (то есть соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в данном документе так же, как если бы каждая такая субкомбинация химических групп была индивидуально и явно раскрыта в данном документе.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0158] Используемый в данном документе термин «алкил» включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и содержит от 1 до 20 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что в некоторых вариантах реализации алкил может преимущественно иметь ограниченную длину, включая C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ и C₁-C₄, например, такие алкильные группы с ограниченной длиной, включая C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ и C₁-C₄ и тому подобное, могут упоминаться как «низший алкил». Иллюстративные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил, и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклил, гидроксильный, алкоксильный, арилоксильный, меркапто-, алкилтио-, арилтио-, циано-, галоген-, карбонильный, оксо-, (=O), тиокарбонильный, О-карбамидный, N-карбамидный, О-тиокарбамидный, N-тиокарбамидный, С-амидный, N-амидный, С-карбоксильный, О-карбоксильный, нитро- и амино- или как описано в различных вариантах реализации, представленных в настоящем документе. Понятно, что «алкил» может быть объединен с другими группами, такими как группы, представленные выше, с образованием функционализированного алкила. В качестве примера, комбинация «алкильной» группы, как описано в настоящем документе, с «карбоксильной» группой может называться «карбоксиалкильной» группой. Другие неограничивающие примеры включают гидроксильный алкил, аминокислотный алкил и тому подобное.

[0159] Используемый в данном документе термин «алкенил» включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и содержит от 2 до 20 атомов углерода, а также включает, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь (то есть C=C). Понятно, что в некоторых вариантах реализации алкенил может преимущественно иметь ограниченную длину, включая C₂-C₁₂, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆ и C₂-C₄. Иллюстративно, такие особенно алкенильные группы с ограниченной длиной, включая C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆

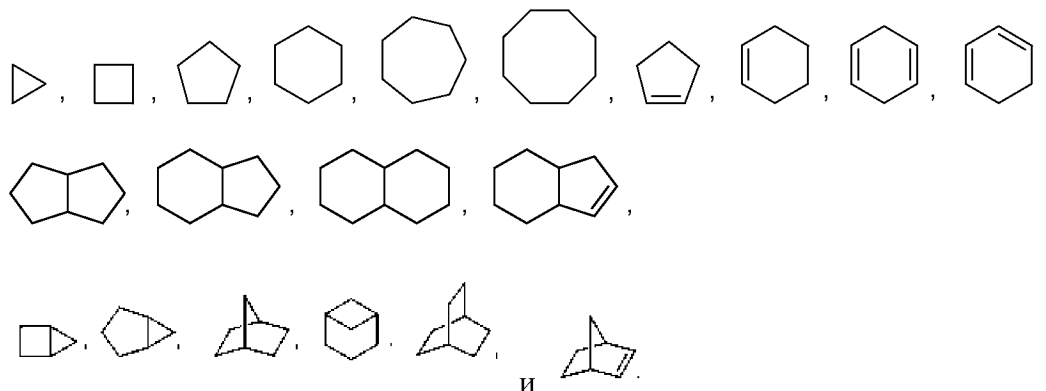
и C_2-C_4 , могут упоминаться как низший алкенил. Алкенил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в данном документе. Иллюстративные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и тому подобное.

[0160] Используемый в данном документе термин «алкинил» включает цепь атомов углерода, которая является необязательно разветвленной и содержит от 2 до 20 атомов углерода, а также включает, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод (то есть $C\equiv C$). Понятно, что в определенных вариантах реализации каждый из алкинилов может преимущественно иметь ограниченную длину, включая C_2-C_{12} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 . Иллюстративно, такие особенно алкинильные группы с ограниченной длиной, включая C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 , могут упоминаться как низший алкинил. Алкинил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в данном документе. Иллюстративные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и тому подобное.

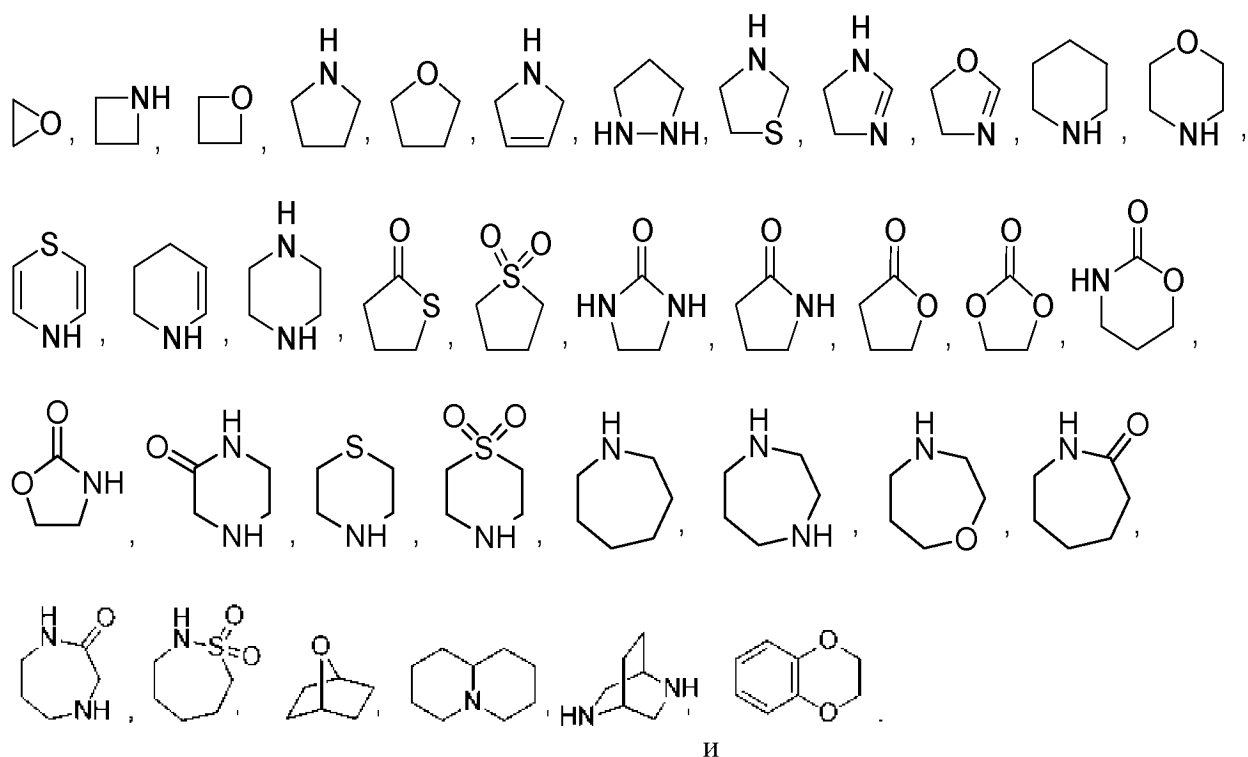
[0161] Используемый в данном документе термин «арил» относится к полностью углеродным моноциклическим или полициклическим группам с конденсированным кольцом из 6-12 атомов углерода, имеющим полностью сопряженную пи-электронную систему. Понятно, что в некоторых вариантах реализации арил может иметь преимущественно ограниченный размер, такой как C_6-C_{10} арил. Иллюстративные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтилен и антраценил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в данном документе.

[0162] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к 3-15-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу, включая полностью углеродное 5-членное/6-членное или 6-членное/6-членное конденсированное бициклическое кольцо или мультициклическое конденсированное кольцо («конденсированная» кольцевая система означает, что каждое кольцо в системе имеет общую пару атомов углерода с другим кольцом в системе), и где одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но циклоалкил не содержит полностью сопряженную пи-электронную систему. Понятно, что в некоторых вариантах реализации циклоалкил может преимущественно иметь ограниченный размер, такой как C_3-C_{13} , C_3-C_9 , C_3-C_6 и C_4-C_6 . Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в данном

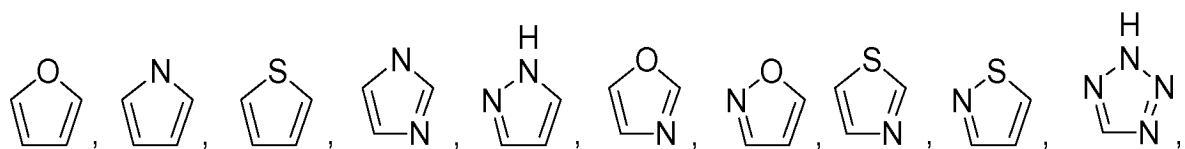
документе. Иллюстративные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, адамантил, норборнил, норборненил, 9Н-флуорен-9-ил и тому подобное. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп, показанные в графических представлениях, включают в себя следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:

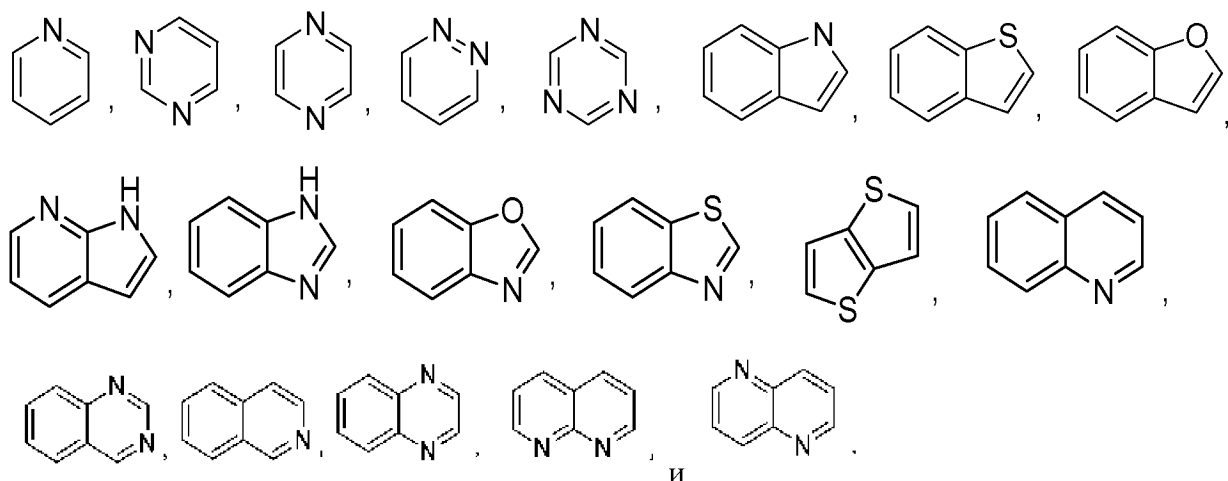


[0163] Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе, имеющей в кольце (ах) от 3 до 12 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, такой как азот, кислород или сера, остальные атомы кольца являются атомами углерода. Гетероциклоалкил может необязательно содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Гетероциклоалкил также может иметь одну или более двойных связей, включая двойные связи с азотом (например, $C=N$ или $N=N$), но не содержит полностью сопряженной π -электронной системы. Понятно, что в определенных вариантах реализации гетероциклоалкил может иметь преимущественно ограниченный размер, такой как 3-7-членный гетероциклоалкил, 5-7-членный гетероциклоалкил и тому подобное. Гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в настоящем документе. Иллюстративные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тианарил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, оксепанил, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 5,6-дигидро-2Н-пиранил, 2Н-пиранил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил и тому подобное. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, показанные в графических представлениях, включают следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:



[0164] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе из 5-12 кольцевых атомов, содержащей один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, и также содержит полностью сопряженную систему пи-электронов. Понятно, что в определенных вариантах реализации гетероарил может преимущественно иметь ограниченный размер, такой как 3-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероарил и тому подобное. Гетероарил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах реализации, представленных в данном документе. Иллюстративные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, тетразолил, триазинил, пиазинил, тетразинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил и карбазолил, и тому подобное. Иллюстративные примеры гетероарильных групп, показанные в графических представлениях, включают в себя следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:





[0165] Используемый в данном документе термин «гидроксид» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

[0166] Используемый в данном документе термин «алкокси» относится как к -О- (алкил), так и -О- (незамещенной циклоалкильной) группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси и тому подобное.

[0167] Используемый в данном документе термин «арилокси» относится к -О-арильной или -О-гетероарильной группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, фенокси, пиридилокси, фуранилокси, тиенилокси, пиримидинокси, пиразинокси и тому подобное.

[0168] Используемый в данном документе термин «меркапто» относится к группе -SH.

[0169] Используемый в данном документе термин «алкилтио» относится к -S- (алкил) или -S- (незамещенной циклоалкильной) группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, циклопропилтио, циклобутилтио, циклопентилтио, циклогексилтио и тому подобное.

[0170] Используемый в данном документе термин «арилтио» относится к -S-арильной или -S-гетероарильной группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, фенилтио, пиридинилтио, фуранилтио, тиенилтио, пиримидинилтио и тому подобное.

[0171] Используемый в данном документе термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

[0172] Используемый в данном документе термин «циано» относится к группе -CN.

[0173] Термин «оксо» обозначает карбонильный кислород. Например, циклопентил, замещенный оксо, представляет собой циклопентанон.

[0174] Используемый в данном документе термин «связь» относится к ковалентной связи.

[0175] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или более заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. В некоторых вариантах реализации «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержат один, два или три заместителя. В других вариантах реализации «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент несут один или два заместителя. В других вариантах реализации «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеют один заместитель.

[0176] Используемый в данном документе термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но не обязательно, происходить, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Например, «где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо являются необязательно замещенными C₁-C₆ алкилом» означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, присутствует в любом из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или моно- или бициклического гетероарила путем замены атома водорода для каждой алкильной группы, и описание включает ситуации, в которых C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил замещен алкильной группой, и ситуации, в которых C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил не замещен алкильной группой.

[0177] Используемый в данном документе термин «независимо» означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство следует рассматривать отдельно от других аналогичных событий или обстоятельств. Например, в обстоятельствах, когда несколько эквивалентных водородных групп необязательно замещены другой группой, описанной в данном случае, использование «независимо необязательно» означает, что каждый экземпляр атома водорода в группе может быть замещен другой группой, где группы, которые заменяют каждый из атомов водорода могут быть одинаковыми или различными. Или, например, если существует более групп, каждая из которых может быть выбрана из набора возможностей, использование «независимо» означает, что каждая из

групп может быть выбрана из набора возможностей, отдельного от любой другой группы, и выбранные группы в указанных обстоятельствах могут быть одинаковыми или разными.

[0178] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые имеют противоионы, которые могут быть использованы в фармацевтических препаратах. Смотри, в общем, S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и пригодны для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергического ответа. Описанное в данном документе соединение может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одного каждого типа и, соответственно, реагировать с рядом неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Такие соли включают в себя:

[0179] (1) кислотно-аддитивные соли, которые могут быть получены приведением в контакт свободного основания исходного соединения с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота и тому подобное, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, (D) или (L) яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и тому подобное; или

[0180] (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин, N-метилглюкамин и тому подобное.

[0181] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области техники, и любая такая фармацевтически приемлемая соль может рассматриваться в связи с вариантами реализации, описанными в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты,

динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропиосульфонаты, бесилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликолаты, тартраты и манделаты. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

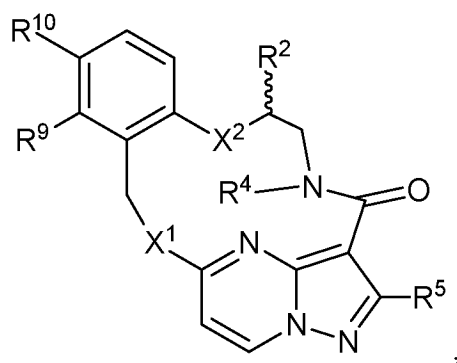
[0182] Для соединения Формулы I, которое содержит основной азот, фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа - гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфокислота, такая как лаурилсульфокислота, п-толуолсульфокислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота или любую совместимую смесь кислот, таких как те, которые приведены в качестве примеров в настоящем документе, и любые другие кислоты и их смеси, которые рассматриваются в качестве эквивалентов или приемлемых заменителей в свете обычного уровня техники в данной области.

[0183] Раскрытие также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений Формулы I и способам лечения, использующим такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при физиологическом pH превращается в соединение Формулы I). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое является

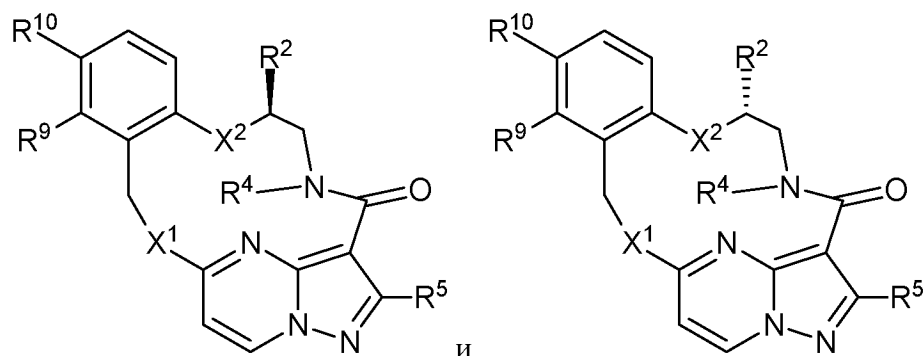
нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и приготовления подходящих производных пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0184] Настоящее раскрытие также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений Формулы I и применению таких метаболитов в способах раскрытия. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных методик, известных или доступных в данной области техники. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0185] Любая формула, изображенная в данном документе, предназначена для представления соединения этой структурной формулы, а также определенных вариаций или форм. Например, приведенная в данном документе формула предназначена для включения рацемической формы или одного или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров или их смеси. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для ссылки на гидрат, сольват или полиморф такого соединения или их смесь. Например, следует понимать, что соединения, обозначенные структурной формулой, содержащей символ «», включают оба стереоизомера для атома углерода, к которому присоединен символ «», в частности, обе связи «» и «» охватываются значением «». Например, в некоторых примерных вариантах реализации определенные соединения, представленные в данном документе, могут быть описаны формулой



[0186] под этой формулой понимаются соединения, имеющие обе стереохимические конфигурации у соответствующего атома углерода. В частности, в этом примере конфигурации можно описать формулами



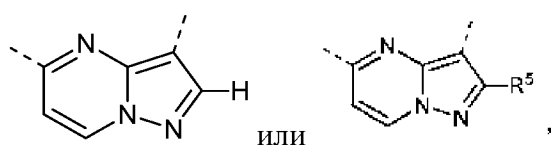
[0187] Любая формула, приведенная в настоящем документе, также предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные приведенными в данном документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I соответственно. Такие изотопно-меченные соединения полезны в исследованиях метаболизма (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (например, с ^2H или ^3H), способах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)], включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при радиоактивном лечении пациентов. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке. Изотопно-меченные соединения по данному раскрытию и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных в схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены легко доступного изотопно-меченного реагента на неизотопно-меченный реагент.

[0188] Любой дизамещенный агент, упомянутый в настоящем документе, предназначен для охвата различных возможностей присоединения, когда допускается более одной из таких возможностей. Например, ссылка на дизамещенный -AB-, где $A \neq B$, относится в данном документе к такому дизамещенному заместителю, в котором A присоединен к

первому замещенному члену, а В присоединен ко второму замещенному члену, и также относится к такому дизамещенному заместителю, в котором А присоединен ко второму заместителю и В присоединен к первому заместителю. Использование «---» в связи с различными химическими формулами, приведенными в данном документе для описания различных вариантов реализации, относится к ковалентной связи (также называемой точкой присоединения) между группой «---», и остальной частью молекулы.

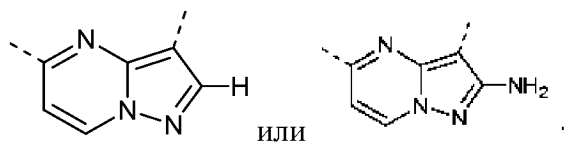
РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

[0189] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают фрагмент формулы

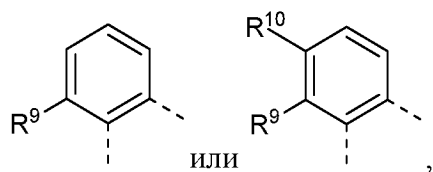


[0190] где R^5 представляет собой $-NR^6R^7$, и R^6 и R^7 , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и C_3 - C_6 циклоалкила; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле и C_3 - C_6 циклоалкиле независимо необязательно замещен фтором, хлором, бромом, -OH, -CN, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_7 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-7-членным гетероарилом, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) или $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$.

[0191] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают фрагмент формулы

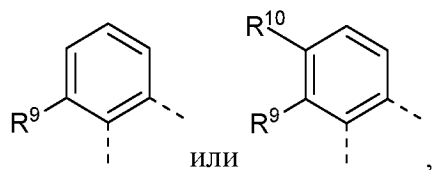


[0192] В некоторых других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают фрагмент формулы



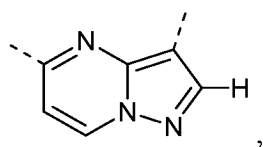
[0193] где R^9 представляет собой H, фтор, хлор, бром, -CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) и $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$; и R^{10} представляет собой H, фтор, хлор или бром.

[0194] В некоторых других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают фрагмент формулы

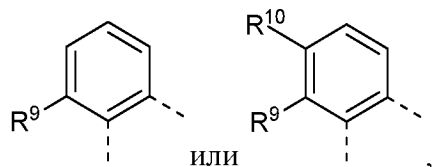


[0195] где R^9 представляет собой фтор, хлор, бром, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$; и R^{10} представляет собой фтор, хлор или бром.

[0196] В некоторых вариантах реализации, когда соединения, описанные в настоящем документе, включают фрагмент формулы

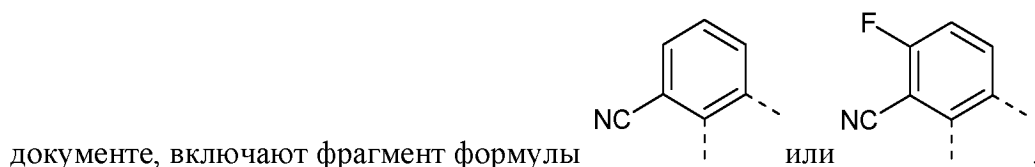


[0197] тогда R^9 в фрагменте формулы

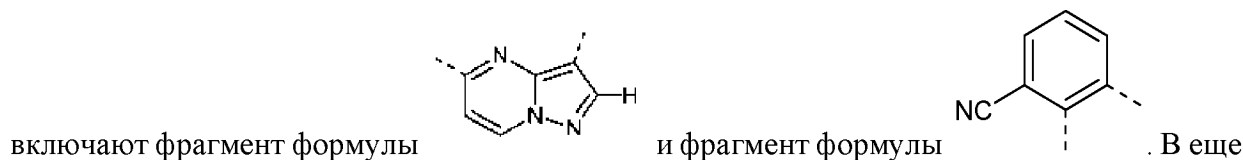


[0198] тогда R^9 выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил) и $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

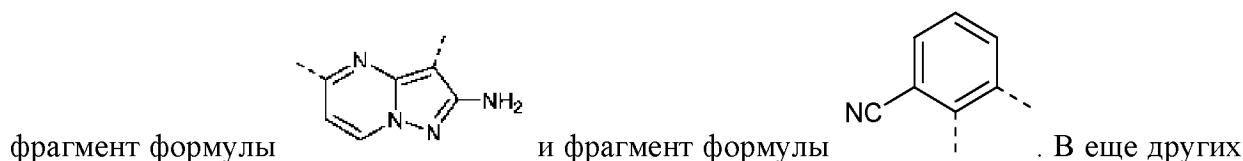
[0199] В некоторых других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем



[0200] В еще других вариантах реализации соединения, описанные в данном документе,



включают фрагмент формулы



фрагмент формулы

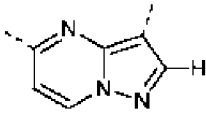
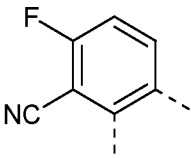
и фрагмент формулы

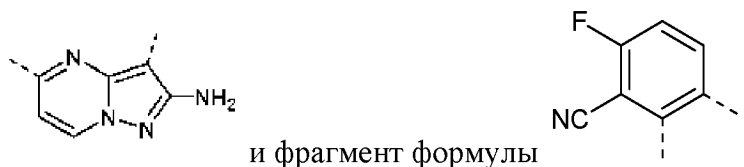
фрагмент формулы

фрагмент формулы

фрагмент формулы

фрагмент формулы

формулы  и фрагмент формулы . В еще других вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, включают фрагмент формулы



[0201] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-N(R^8)-$. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $-N(R^8)-$, и X^2 представляет собой $-O-$.

[0202] В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле и C_6-C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ алкилом, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)C_1-C_6$ алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)NHC_1-C_6$ алкилом, $-NHC(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-NHS(O)(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)NH_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ алкил), $-NHS(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-N(C_1-C_6$ алкил) $S(O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-SC_1-C_6$ алкилом, $-S(O)C_1-C_6$ алкилом, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкилом, $-S(O)NH(C_1-C_6$ алкил), $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ алкил), $-S(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-P(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-P(O)(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H.

[0203] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, $-C(O)OR^8$ или $-C(O)NR^8R^9$; где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле и C_6-C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1-C_6$ алкилом, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$ алкил) $C(O)C_1-C_6$ алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1-C_6$ алкилом, $-N(C_1-C_6$

алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0204] В некоторых вариантах реализации, R² представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -C(O)OR⁸ или -C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом, и R³ представляет собой H.

[0205] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле независимо необязательно замещен одним или более фрагментами, выбранными из группы, состоящей из -F, -OH, -OC₁-C₆-алкила, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил) и -N(C₁-C₆ алкил)₂. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁-C₆ алкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле независимо необязательно

замещен одним или более фрагментами, выбранными из группы, состоящей из -F, -OH, -OC₁-C₆-алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил) и -N(C₁-C₆ алкил)₂, и R³ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой метил и R³ представляет собой H.

[0206] В некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом.

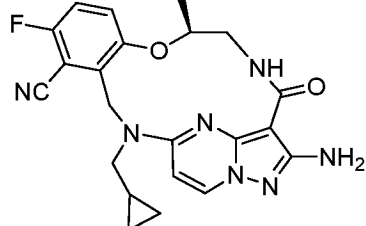
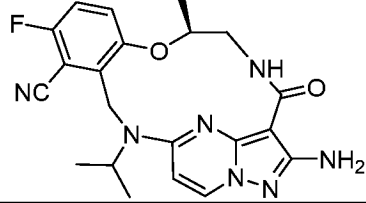
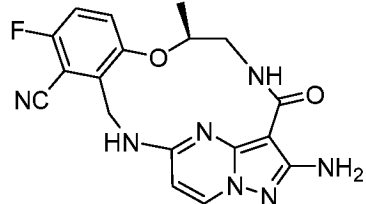
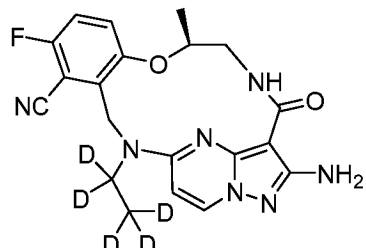
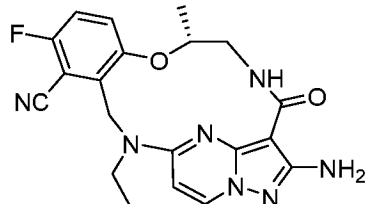
[0207] В некоторых вариантах реализации R⁸ представляет собой C₁-C₆ алкил, где каждый атом водорода независимо необязательно замещен фтором, хлором, бромом, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C₆-C₁₀ арилом, 5-7-членным гетероарилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) или -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂. В некоторых вариантах реализации R⁸ представляет собой этил, пропил, изопропил или метилциклопропил.

[0208] В других вариантах реализации соединение Формулы I выбрано из группы, состоящей из (7*S*)-3-амино-12-хлор-14-этил-11-фтор-7-метил-6,7,13,14-тетрагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридин-4(5*H*)-она, (7*S*)-14-этил-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, 14-этил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, (7*S*)-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, (7*S*)-3-амино-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, (7*S*)-3-амино-14-этил-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, (7*S*)-3-амино-14-(циклопропилметил)-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила, (7*S*)-3-амино-11-фтор-7-метил-4-оксо-14-(пропан-2-ил)-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли.

[0209] Далее представлены иллюстративные варианты реализации соединений Формулы

I:

Соединение	Структура	Название
1		(7 <i>S</i>)-3-амино-12-хлор-14-этил-11-фтор-7-метил-6,7,13,14-тетрагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-4(5H)-он
2		(7 <i>S</i>)-14-этил-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
3		14-этил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
4		(7 <i>S</i>)-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
5		(7 <i>S</i>)-3-амино-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
6		(7 <i>S</i>)-3-амино-14-этил-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил

7		(7 <i>S</i>)-3-амино-14-(циклопропилметил)-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
8		(7 <i>S</i>)-3-амино-11-фтор-7-метил-4-оксо-14-(пропан-2-ил)-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
9		(7 <i>S</i>)-3-амино-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
10		(7 <i>S</i>)-3-амино-14-(² H ₅)этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
11		(7 <i>R</i>)-3-амино-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил

[0210] Специалистам в данной области техники будет понятно, что виды, перечисленные или проиллюстрированные в данном документе, не являются исчерпывающими, и что дополнительные виды в рамках данных определенных терминов могут быть также выбраны.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0211] Для целей лечения фармацевтические композиции, содержащие описанные в данном документе соединения, могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой вещество, которое является нетоксичным и иным образом биологически пригодным для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества облегчают введение соединений, описанных в данном документе, и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, красители, наполнители, эмульгаторы или модификаторы вкуса. В предпочтительных вариантах реализации фармацевтические композиции, по описанию, представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием известных специалистам в данной области техники методик приготовления или новых методик.

[0212] Стерильные композиции также предусмотрены описанием, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормам, регулирующим такие композиции.

[0213] Фармацевтические композиции и соединения, описанные в данном документе, могут быть приготовлены в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, или в виде таблеток, пастилок, суппозиториев, саше, драже, гранул, порошков, порошков для разведения или капсул, наряду с твердыми носителями в соответствии с общепринятыми способами, известными в данной области техники, для приготовления различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции по описанию могут вводиться подходящим путем доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или глазной, или путем ингаляции. Предпочтительно композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

[0214] Для перорального введения соединения описания могут быть составлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для приготовления пероральных композиций соединения по описанию могут быть составлены так, чтобы получить дозировку, например, от около 0,1 мг до 1 г в день, или от около 1 мг до 50 мг в день, или от около 50 до 250 мг в день, или от около 250 мг до 1 г в день. Пероральные таблетки могут включать активный ингредиент(ы), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, дезинтегрирующие агенты, связующие агенты, смазывающие агенты,

подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и тому подобное. Типичные жидкие пероральные наполнители включают этанол, глицерин, воду и тому подобное. Крахмал, поливинилпирролидон (PVP), гликолят крахмала натрия, микrokристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются типичными дезинтегрирующими агентами. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он присутствует, может быть стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления всасывания в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой.

[0215] Капсулы для перорального применения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активный ингредиент(ы) можно смешивать с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

[0216] Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или могут быть лиофилизированы или представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и тому подобное); неводные носители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил или пропил п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, если желательно, ароматизаторы или красители.

[0217] Для парентерального применения, включая внутривенные, внутримышечные, внутрибрюшинные, интраназальные или подкожные пути, агенты описания могут быть составлены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Такие формы могут быть представлены в форме единичных доз, таких как ампулы или

одноразовые инъекционные устройства, в формах с множественными дозами, таких как флаконы, из которых может быть извлечена подходящая доза, или в твердой форме или предварительном концентрате, которые можно использовать для приготовления инъекционного состава. Иллюстративные инфузионные дозы составляют от около 1 до 1000 мкг/кг/мин агента, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода от нескольких минут до нескольких дней.

[0218] Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции изобретения могут быть введены с использованием, например, аэрозольной композиции, также содержащей подходящий носитель. Композиции изобретения могут быть составлены для ректального введения в виде суппозитория.

[0219] Для местного применения соединения настоящего описания предпочтительно составляют в виде кремов или мазей или аналогичного носителя, подходящего для местного применения. Для местного применения соединения изобретения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства на носитель. Другой способ введения агентов, описанных в описании, может использовать композицию пластыря для воздействия на трансдермальную доставку.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0220] Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» охватывают как «профилактическое», так и «лечебное» лечение. Термин «профилактическое» лечение предназначен для обозначения отсрочки развития заболевания, симптома заболевания или состояния здоровья, подавления симптомов, которые могут появиться, или снижения риска развития или рецидива заболевания, или симптома. Термин «лечебное» лечение включает уменьшение тяжести или подавление ухудшения существующего заболевания, симптома или состояния. Таким образом, лечение включает улучшение или предотвращение ухудшения существующих симптомов заболевания, предотвращение появления дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение основных системных причин появления симптомов, ингибирование расстройства или заболевания, например, остановку развития расстройства или заболевания, облегчение расстройства или заболевания, регресс расстройства или заболевания, ослабление состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или прекращение симптомов заболевания или расстройства.

[0221] Термин «субъект» относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек. Используемый в данном документе термин «рак» включает

любой рак, известный в данной области, в частности, те виды рака, где SRC и MET, и/или CSF1R вовлечены в заболевание. Примеры типов рака включают, но не ограничиваются ими, карциномы, саркомы, лимфомы, болезнь Ходжкина, меланомы, мезотелиомы, лимфомы Беркитта, рак носоглотки, лейкемии и миеломы. Примеры конкретных видов рака включают, но не ограничиваются ими, рак ротовой полости, рак щитовидной железы, эндокринный рак, рак кожи, рак желудка, рак пищевода, рак гортани, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, рак костей, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак молочной железы, рак яичка, рак предстательной железы, рак почки, рак прямой кишки, рак почки, рак печени, глиобластома или рак головы и шеи, а также рак легких, такой как немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, и тому подобное.

[0222] В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции описания конкретно нацелены на SRC и MET, и/или CSF1R. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции могут быть использованы для предотвращения, реверсирования, замедления или ингибирования активности одного или более SRC и MET, и/или CSF1R. В некоторых вариантах реализации в данном документе описаны способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует один или более из SRC и MET, и/или CSF1R. В других вариантах реализации описаны способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, которое ингибирует один или более из SRC и MET, и/или CSF1R. В других вариантах реализации описаны способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе. В других вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы, и шеи.

[0223] В некоторых вариантах реализации раскрытие относится к соединению, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0224] В некоторых вариантах реализации раскрытие направлено на применение соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет

собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0225] В некоторых вариантах реализации раскрытие направлено на применение соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения рака у пациента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0226] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к композиции, содержащей соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легких, глиобластома или рак головы и шеи.

[0227] В способах ингибирования, описанных в описании, термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для ингибирования мишени. Измерение такой целевой модуляции может быть выполнено обычными аналитическими способами, такими как описанные ниже. Такая модуляция полезна в различных условиях, включая анализы *in vitro*. В таких способах клетка может быть раковой клеткой с аномальной передачей сигналов из-за повышенной регуляции, мутации, аберрантной активности и/или изменений в SRC и MET, и/или CSF1R.

[0228] В способах лечения согласно описанию «эффективное количество» означает количество или дозу, достаточную для того, чтобы в целом обеспечить желаемый терапевтический эффект у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений по данному изобретению могут быть определены с помощью рутинных способов, таких как моделирование, повышение дозы или клинические испытания, с учетом рутинных факторов, например, способа или пути введения, или доставки лекарственного средства, фармакокинетики активного вещества, тяжесть и течение инфекции, состояние здоровья субъекта, состояние и массу субъекта, а также заключение лечащего врача. Примерная доза находится в диапазоне от около 0,1 мг до 1 г в день, или от около 1 мг до 50 мг в день, или от около 50 до 250 мг в день, или от около 250 мг до 1 г в день. Общая доза может быть дана в единичных или

разделенных дозированных единицах (например, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день).

[0229] После улучшения состояния пациента доза может быть скорректирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы были смягчены до соответствующего уровня, лечение может быть прекращено. Пациентам, однако, может потребоваться интермиттирующая терапия на долгосрочной основе при любом повторении симптомов. Пациентам также может потребоваться длительное лечение.

КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

[0230] Соединения по данному изобретению, описанные в данном документе, могут быть использованы в фармацевтических композициях или способах в сочетании с одним или более дополнительными активными ингредиентами при лечении заболеваний и расстройств, описанных в данном документе. Дополнительно дополнительные активные ингредиенты включают другие терапевтические средства или агенты, которые смягчают неблагоприятные эффекты лечения для предполагаемых болезней-мишеней. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, ослабления других симптомов заболевания, уменьшения одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены в отдельной фармацевтической композиции из соединения по данному изобретению или могут быть включены с соединением по данному изобретению в одной фармацевтической композиции. Дополнительные активные ингредиенты могут вводиться одновременно, до или после введения соединения по данному изобретению.

[0231] Комбинированные агенты включают дополнительные активные ингредиенты, которые известны или открыты как эффективные для лечения заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включая те, которые активны в отношении другой мишени, связанной с заболеванием. Например, композиции и составы по данному изобретению, а также способы лечения могут дополнительно содержать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например, другие активные агенты, полезные для лечения или паллиативные средства для целевых заболеваний или связанных с ними симптомов или состояний. Такие дополнительные агенты включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы киназы, такие как ингибиторы EGFR (например,

эрлотиниб, гефитиниб), ингибиторы Raf (например, вемурафениб), ингибиторы VEGFR (например, сунитиниб), ингибиторы ALK (например, кризотиниб), химиотерапевтические агенты, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, платиносодержащие лекарственные средства, ингибиторы митоза, антитела, гормональную терапию или кортикостероиды. Для индикации боли подходящие комбинированные агенты включают противовоспалительные средства, такие как НПВП. Фармацевтические композиции по данному изобретению могут дополнительно содержать один или более таких активных агентов, и способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов.

[0232] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему, а. введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R; и б. введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак печени, рак легких или рак головы, и шеи.

[0233] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединению, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак печени, рак легких или рак головы, и шеи.

[0234] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к использованию соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его

фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента для лечения рака у пациента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации данного аспекта, рак представляет собой рак желудка, рак печени, рак легких или рак головы, и шеи. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[0235] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к использованию соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения рака у пациента в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации данного аспекта, рак представляет собой рак желудка, рак печени, рак легких или рак головы, и шеи. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[0236] В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к композиции, содержащей соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве для применения при лечении рака у пациента. В некоторых вариантах реализации данного аспекта, соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак желудка, рак печени, рак легких или рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации соединение вводят в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

[0237] В некоторых вариантах реализации, данное изобретение относится к синергетической композиции соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, и к ингибитору EGFR, где два компонента вступают в контакт друг с другом в локусе. В некоторых вариантах реализации, соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, представляет собой соединение Формулы I. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

ПРИМЕРЫ

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

[0238] Примерные химические объекты, полезные в способах описания, теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для их общего приготовления ниже и конкретные примеры, которые следуют ниже. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, представленных в данном документе, исходные вещества могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были защищены в ходе реакции с использованием защитной группы или без нее, в зависимости от ситуации для получения желаемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять, если необходимо, желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что преобразования, показанные в приведенных ниже схемах, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп.

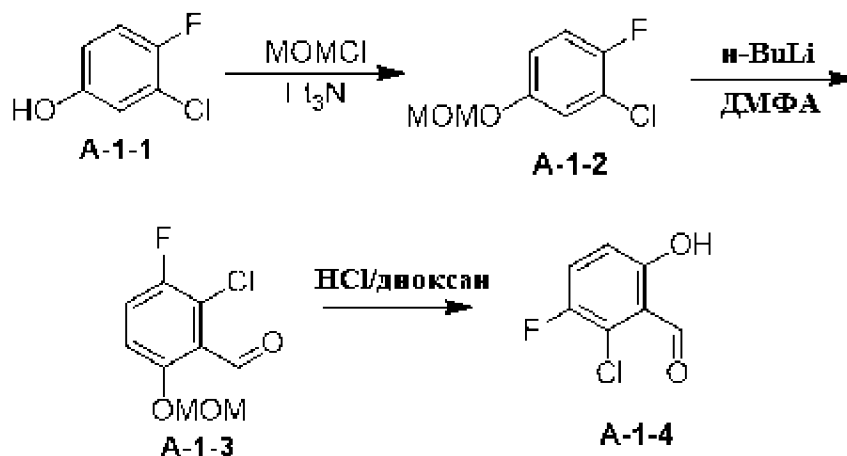
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ В примерах, описанных в данном документе, используются реактивы, в том числе, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны следующими сокращениями, известными специалистам в данной области техники:

грамм	граммы
экв.	эквиваленты
ммоль	миллимоли
мл	миллилитры
EtOAc	этилацетат
МГц	мегагерц
м.д.	частей на миллион
δ	химический сдвиг

с	синглет
д	дублет
т	триплет
кв	квартет
квин	квинтет
уш	уширенный
м	мультиплет
Гц	герц
ТГФ	тетрагидрофуран
°С	градусов Цельсия
ПЭ	петролейный эфир
ЭА	этилацетат
R _f	время удерживания
N	н
J	константа взаимодействия
DMCO-d ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
n-BuOH	н-бутанол
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
TMSCl	триметилсилилхлорид
мин	минут
час	ч
Me	метил
Et	этил
изо-Pr	изопропил
ТСХ	тонкослойная хроматография
М	молярный
№ соединение	номер соединения
МС	масс-спектр
m/z	отношение массы к заряду
Ms	метансульфонил
FDPP	пентафторфенилдифенилфосфинат
Boc	трет-бутилоксикарбонил
ТФК	трифторуксусная кислота
Tos	толуолсульфонил
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
μM	микромольный
АТФ	аденозинтрифосфат
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
Ед/мл	единицы активности на миллилитр
KNMDS	калий бис(триметилсилил)амид
ДИАД	диизопропилазодикарбоксилат
MeТГФ	2-метилтетрагидрофуран
MOM	метоксиметил
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	N,N-диметилформамид
DPRA	дифенилфосфорилазид
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин

[0239] Общий способ А.

[0240] Получение 2-хлор-3-фтор-6-гидроксibenзальдегида (А-1-4).



[0241] Стадия 1. К раствору А-1-1 (20,00 г, 136,47 ммоль, 1,00 экв.) и гидриду натрия (6,55 г, чистота 60%, 272,94 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (200,00 мл) добавляли MOMCl (21,97 г, 272,94 ммоль, 20,73 мл, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь вливали в воду (150 мл), а затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая А-1-2 (20,00 г, выход 76,89%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,11 (дд, $J = 2,8, 6,0$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J = 3,2, 9,2$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).

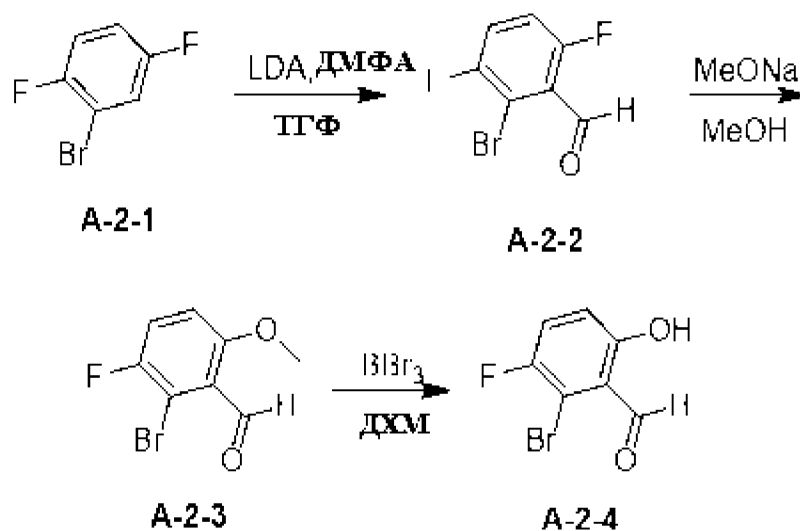
[0242] Стадия 2. К раствору А-1-2 (20,00 г, 104,93 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (250,00 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 125,92 мл, 3,00 экв.) при -65 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -65 °С в течение 2 ч. Смесь добавляли в ДМФА (76,69 г, 1,05 моль, 80,73 мл, 10,00 экв.) и смесь перемешивали при -65 °С в течение 15 мин в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир: Этилацетат = 3:1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3). Затем органические слои объединяют и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1), получая А-1-3 (4,80

г, выход 20,93%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,48 (с, 1H), 7,28 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J = 4,0, 9,2$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,51 (с, 3H).

[0243] Стадия 3. Раствор А-1-3 (4,00 г, 18,3 ммоль, 1,00 экв.) в HCl /диоксане (40,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом ($25,0 \text{ мл} \times 3$). Объединенные органические слои промывали водой (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая А-1-4 (2,50 г, 14,3 ммоль, выход = 78,3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 11,68$ (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,91 (дд, $J = 4,0, 9,2$ Гц, 1H).

[0244] Общий способ Б.

[0245] Получение 2-бром-3-фтор-6-гидроксibenзальдегида (А-2-4)



[0246] Стадия 1. К раствору А-2-1 (30,0 г, 155 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли LDA (2 М, 116 мл, 1,5 экв.) при -78°C и перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли ДМФА (34,1 г, 466 ммоль, 3 экв.) при -78°C и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный хлорид аммония (200 мл) при 0°C , затем разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (1,00 л). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением А-2-2 (20,0 г, 90,5 ммоль, выход = 58,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 10,34$ (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,17-7,34 (м, 1H).

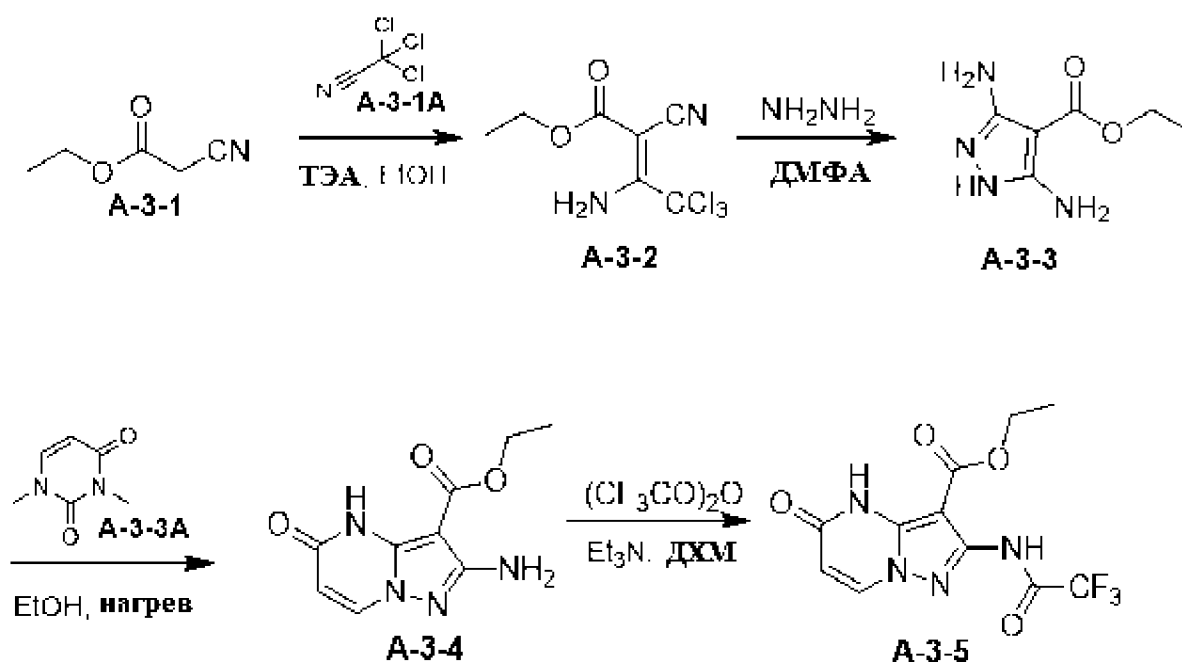
[0247] Стадия 2. Раствор А-2-2 (20,0 г, 90,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) и метаноле (240 мл) нагревали до 60°C , затем добавляли раствор метилата натрия (4,3 М, 25,3 мл,

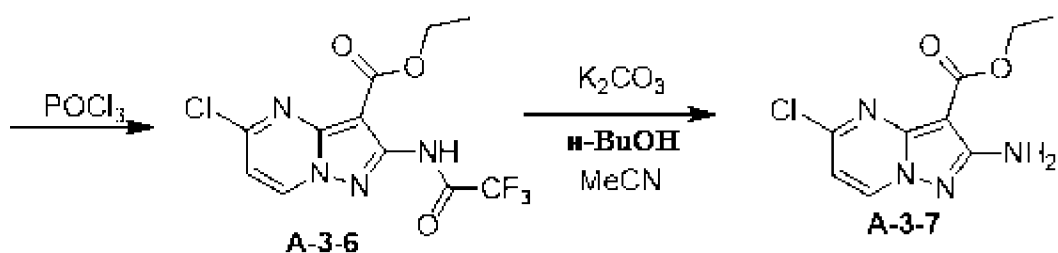
1,2 экв.) в метаноле и перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением А-2-3 (13,5 г, 57,9 ммоль, выход = 64,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,30 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 7,6, 9,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 4,0, 9,2 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

[0248] Стадия 3. К раствору А-2-3 (13,0 г, 55,8 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли ВВг₃ (28,0 г, 112 ммоль, 2,00 экв.) при -40 °С по каплям, затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли метанол (20,0 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (50,0 мл) при 0 °С, затем экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением А-2-4 (10,5 г, 43,2 ммоль, выход = 77,4%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 11,78 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 7,6, 9,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 4,0, 9,2 Гц, 1H).

[0249] Общий способ С.

[0250] Получение этил 2-амино-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-6-7).





[0251] Стадия 1. К раствору А-3-1 (100 г, 884 ммоль, 1,00 экв.) и А-3-1А (230 г, 1,59 ммоль, 1,80 экв.) в этаноле (1,50 л) добавляли ТЭА (4,47 г, 44,2 ммоль, 0,05 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Растворитель удаляли, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии, получая А-3-2 (200 г, 738 ммоль, выход = 83,5%) в виде не совсем белого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,21 (уш.с, 1Н), 6,95 (уш.с, 1Н), 4,29-4,34 (м, 2Н), 1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0252] Стадия 2. К раствору этила А-3-2 (100 г, 388 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (500 мл) добавляли гидразингидрат (311 г, 3,11 моль, чистота 50,0%, 8,00 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Удалили растворитель и добавили ДХМ (500 мл), полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ДХМ (200 мл), получая А-3-3 (60,0 г, 317 ммоль, выход = 81,7%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,91 (с, 1Н), 7,50 (с, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,03 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,16 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0253] Стадия 3. К раствору свежеприготовленного этоксида натрия (0,50 М, 2,35 л, 4,00 экв.) в этаноле (200 мл) добавляли А-3-3 (50,0 г, 294 ммоль, 1,00 экв.), затем А-3-3А. (41,2 г, 294 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 9 ч. Отфильтровали и осадок на фильтре промыли этанолом (100 мл), получая А-3-4 (25,0 г, 113 ммоль, выход = 38,3%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,71 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,57-5,46 (м, 3Н), 4,15 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0254] Стадия 4 К раствору А-3-4 (18,0 г, 81,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли триэтиламин (20,5 г, 202 ммоль, 2,50 экв.) при 0 °С, затем трифторуксусный ангидрид (20,4) г, 97,2 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ДХМ (100 мл), получая А-3-5 (18,0 г, 47,4 ммоль, выход = 58,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: EW6129-170-P1D (M+1:319,1).

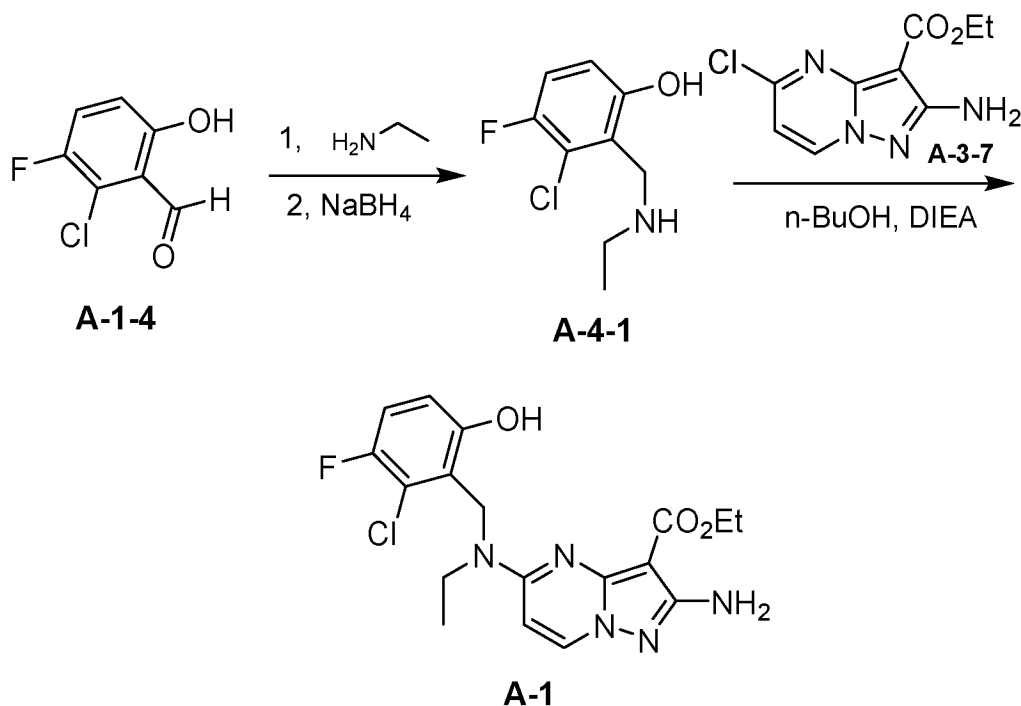
[0255] Стадия 5 Раствор А-3-5 (18,0 г, 56,6 ммоль, 1,00 экв.) в свежем дистиллированном POCl₃ (180 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Смесь выливали в ледяную воду

(500 мл) при 0 °С, фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (200 мл), а затем собирали, получая А-3-6 (15,0 г, 43,6 ммоль, выход = 77,1%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,93 (с, 1Н), 9,31 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,47 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,28 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,28 (уш.т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0256] Стадия 6 К раствору А-3-6 (13,0 г, 38,6 ммоль, 1,00 экв.) в н-бутаноле (150 мл) и ацетонитриле (150 мл) добавляли карбонат калия (10,7 г, 77,2 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 8 ч. В реакционную смесь добавляли воду (200 мл) и экстрагировали смесью дихлорметан/метанол = 10/1 (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия) с получением А-3-7 (4,8 г, 19,2 ммоль, выход = 49,6%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,23 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,74 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,44 (с, 2Н), 4,37 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0257] Общий способ D.

[0258] Получение этил 2-амино-5-((2-хлор-3-фтор-6-гидроксibenзил)(этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-1)



[0259] Стадия 1. Раствор А-1-4 (166 мг, 951 мкмоль, 1 экв.) и этиламин (129 мг, 2,85 ммоль, 3,0 экв.) в метаноле (4,8 мл) перемешивали в течение 1 часа при 65 °С.

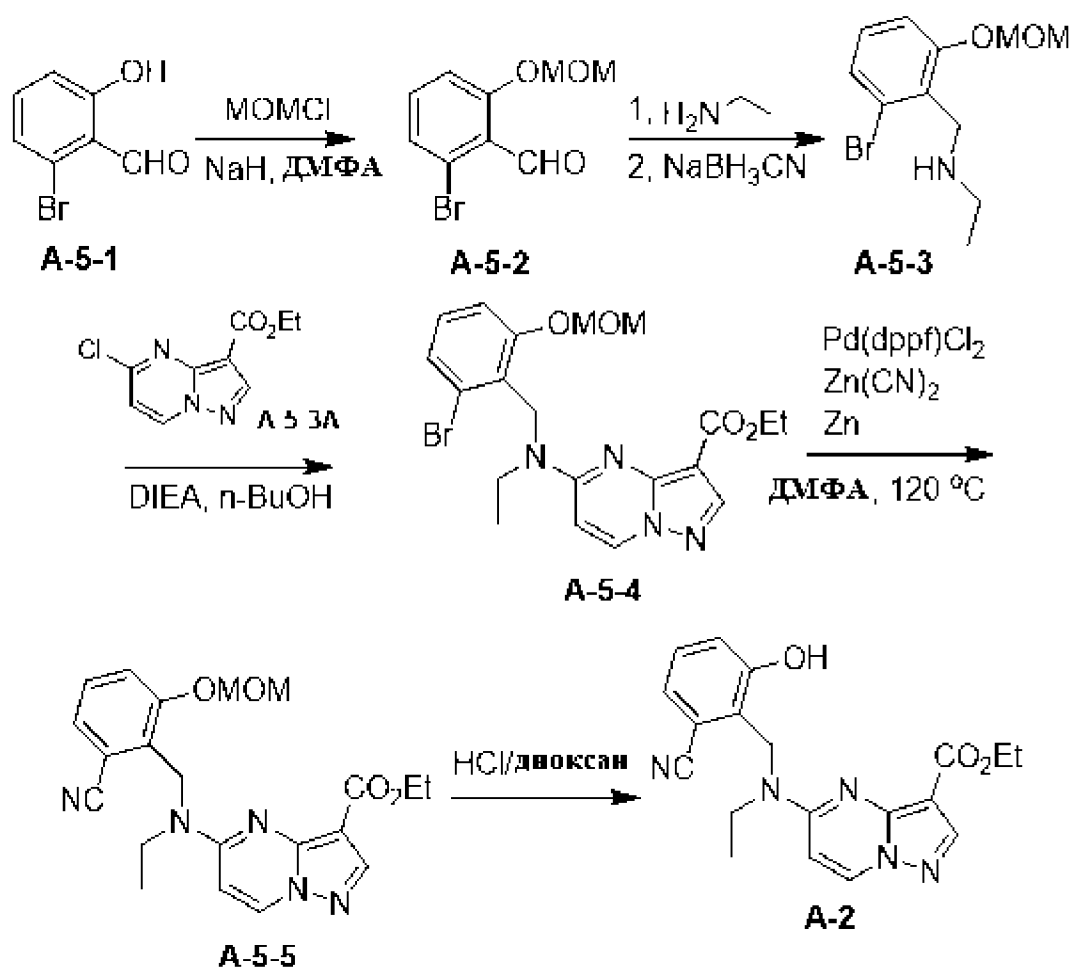
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaBH₄ (53 мг, 1,4

ммоль, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. В смесь добавляли воду (15 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Очистка с помощью флэш-хроматографии (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-100% этилацетата в гексане) дава C₉H₁₁OFCIN (175,3 мг, 860,8 мкмоль, выход 90,5%).

[0260] Стадия 2. К смеси А-4-1 (97,3 мг, 0,477 ммоль, 1,15 экв.) и А-3-7 (100 мг, 0,415 ммоль, 1,0 экв.) в н-бутаноле (2,00 мл) добавляли DIEA (269 мг, 2,1 ммоль, 5,00 экв.). Смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 20 ч. Удаляли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения А-1 (146 мг, 357 мкмоль, выход = 86%).

[0261] Общий способ Е.

[0262] Получение этил 5-((2-циано-6-гидроксibenзил)(этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-2)



[0263] Стадия 1. К раствору А-5-1 (2,00 г, 9,95 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли гидрид натрия (796 мг, 19,9 ммоль, чистота 60%, 2,00 экв.) при 0 °С в

условиях атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли хлор(метокси)метан (1,20 г, 14,92 ммоль, 1,13 мл, 1,50 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Затем смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая А-5-2 (2,70 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: EW6129-85-P1A (M+23: 268,9).

[0264] Стадия 2. К раствору А-5-2 (2,70 г, 11,0 ммоль, 1,00 экв.) и этанамину (745 мг, 16,5 ммоль, 1,08 мл, 1,50 экв.) в метаноле (20,0 мл) добавляли ацетат натрия (1,08 г, 13,2 ммоль, 1,20 экв.) одной порцией при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин, затем добавляли цианоборогидрид натрия (1,04 г, 16,5 ммоль, 1,50 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Смесь упаривали, разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (15,0 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая А-5-3 (2,95 г, 10,7 ммоль, выход = 97,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: EW6129-100-P1B (M+1: 274).

[0265] Стадия 3. К раствору А-5-3 (2,95 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) и А-5-3А (2,43 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) в н-BuOH (20,0 мл) добавляли DIEA (5,56 г, 43,0 ммоль, 7,51 мл, 4,00 экв.) одной порцией при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1:1), получая А-5-4 (1,66 г, 3,58 мкмоль, выход = 33,3%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,32-8,28 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,17 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,55 (уш. с, 1H), 5,32-5,15 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,34 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

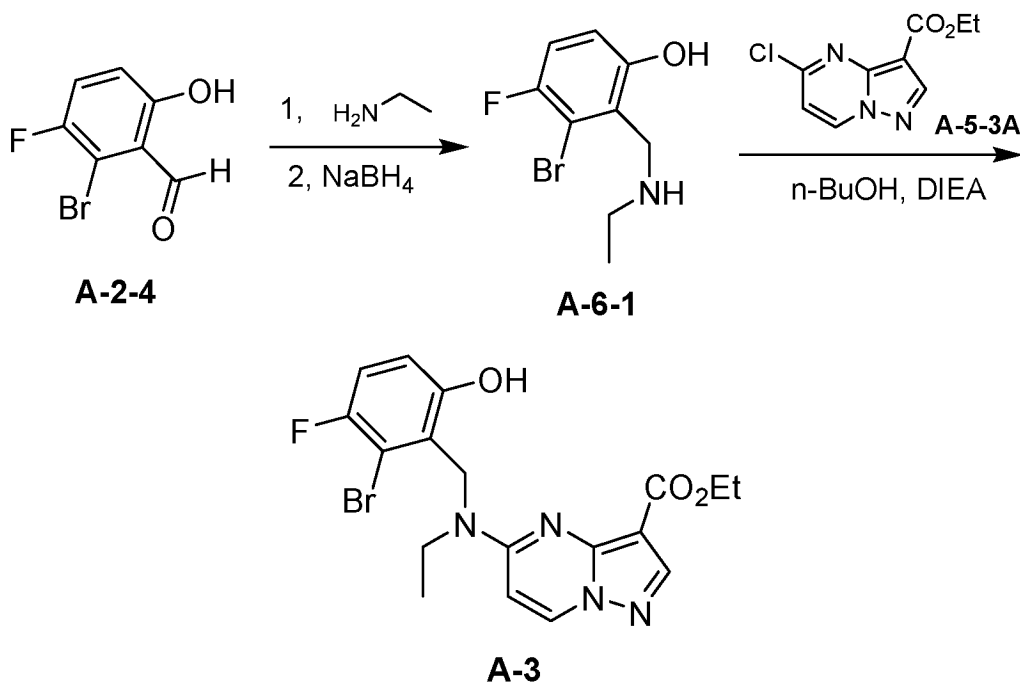
[0266] Стадия 4 К раствору А-5-4 (1,50 г, 3,24 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (237 мг, 324 мкмоль, 0,10 экв.), $Zn(CN)_2$ (570 мг, 4,86 ммоль, 308 мкл, 1,50 экв.) и Zn (10,6 мг, 162 мкмоль, 0,05 экв.) при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл × 3). Органический слой объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный

эфир/этилацетат = от 10/1 до 1: 1), получая А-5-5 (830 мг, 2,03 ммоль, выход = 62,7%) в виде желтого масла. ЖХМС: EW6129-107-P1A (M+1: 410,2).

[0267] Стадия 5 К раствору А-5-5 (730 мг, 1,78 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/диоксане (30,0 мл) перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая А-2 (630 мг, 1,72 ммоль, выход = 96,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,84 (уш.с, 1H), 8,37 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 6,44 (уш.д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,43 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72-3,67 (м, 2H), 1,40 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

[0268] Общий способ F

[0269] Получение этил 5-((2-бром-3-фтор-6-гидроксibenзил)(этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-3)

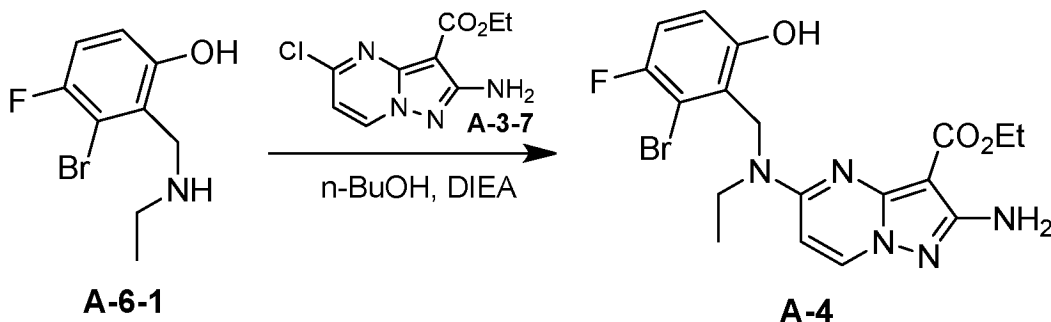


[0270] Стадия 1. Раствор А-2-4 (3,00 г, 13,7 ммоль, 1 экв.) и этанамина (1,24 г, 27,4 ммоль, 2,00 экв.) в метаноле (30,0 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, а затем NaBH₄ (1,04 г, 27,4 ммоль, 2,00 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Растворитель удаляли и полученную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая А-6-1 (2,40 г, 8,71 ммоль, выход = 63,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,93 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,76 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 1,19 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

[0271] Стадия 2. К смеси А-6-1 (1,20 г, 4,84 ммоль, 1,00 экв.) и А-5-3А (1,31 г, 5,80 ммоль, 1,20 экв.) в н-бутаноле (10,0 мл) добавляли DIEA (2,50 г, 19,4 ммоль, 4,00 экв.) одной порцией при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 2 ч. Удаляли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения А-3 (1,20 г, 2,37 ммоль, выход = 49,0%) в виде белого твердого вещества. ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,40 (с, 1Н), 8,37-8,29 (м, 2Н), 7,03 (дд, J = 8,0, 8,8 Гц, 1Н), 6,88 (дд, J = 4,8, 8,8 Гц, 1Н), 6,40 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,18 (уш.с, 2Н), 4,40 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,65 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0272] Общий способ G.

[0273] Получение этил 2-амино-5-((2-бром-3-фтор-6-гидроксибензил)(этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-4)



[0274] Стадия 1. К смеси А-6-1 (0,30 г, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и А-3-7 (349 мг, 1,45 ммоль, 1,2 экв.) в н-бутаноле (5,00 мл) добавляли DIEA (625 мг, 4,84 ммоль, 4,00 экв.) одной порцией при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 2 ч. Удаляли растворитель и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения А-4 (250 мг, 514 мкмоль, выход = 42,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = (уш.с, 1Н), 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,04 (дд, J = 8,0, 8,8 Гц, 1Н), 6,85 (дд, J = 4,8, 8,8 Гц, 1Н), 6,18 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 5,29 (с, 2Н), 5,16 (уш.с, 2Н), 4,40 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,58 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,39 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

[0275] Получение этил 2-амино-5-((2-бром-6-гидроксибензил)(этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-5).

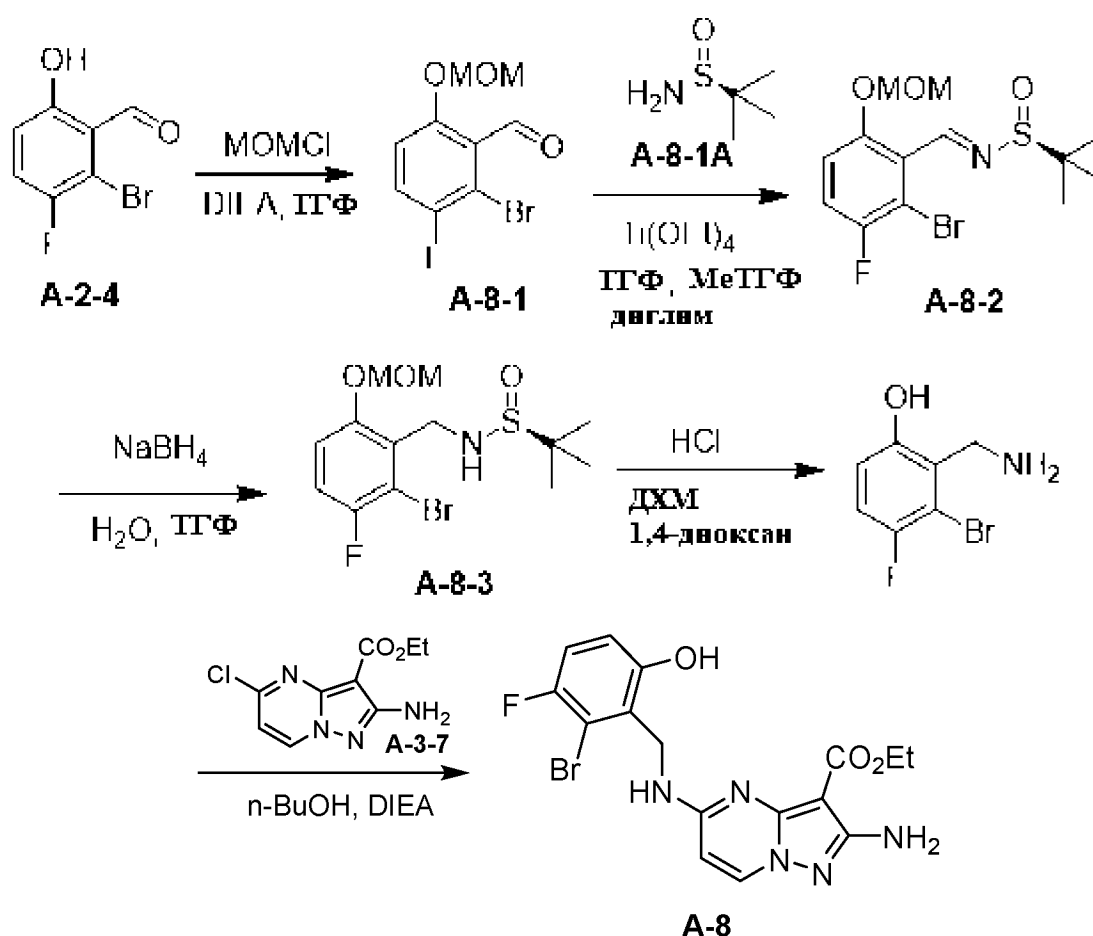
Общий способ F и G были использованы для получения А-5, начиная с А-5-1 в общем способе E.

[0276] Получение этил 2-амино-5-((2-бром-3-фтор-6-гидроксибензил)(циклопропилметил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-6). Общий способ D был использован для изготовления А-6.

[0277] Получение этил 2-амино-5-((2-бром-3-фтор-6-гидроксибензил)(изопропил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-7). Общий способ D был использован для изготовления А-7.

[0278] Общий способ H.

[0279] Получение этил 2-амино-5-{{(2-бром-3-фтор-6-гидроксибензил)метил}амино}пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-8)



[0280] Стадия 1. К раствору А-2-4 (250 мг, 1,14 ммоль) и хлор(метокси)метана (119 мг, 1,48 ммоль, 113 мкл) в ТГФ (5,7 мл) добавляли DIEA (368 мг, 2,85 ммоль) при -78 °С в атмосфере Аг. Смесь медленно нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 14 ч. Затем в смесь вливали воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 5-15% этилацетат в гексане) давала А-8-1 (96,6 мг, 32% выход).

[0281] Стадия 2. К раствору А-8-1 (96,6 мг, 0,367 ммоль) и А-8-1А (111 мг, 0,918 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), Ме-ТГФ (1,0 мл) и диглиме (52 мкл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (586 мг, 2,57 ммоль, 538 мкл) в атмосфере Ar. Смесь нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в раствор 5:1 МеОН:вода (60 мл). К этой суспензии добавляли целит и смесь фильтровали через слой целита.

Целитную подушку промывали МеОН (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Объединенные фильтраты добавляли к воде (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-30% этилацетата в гексане) давала А-8-2 (101,6 мг, выход 75%).

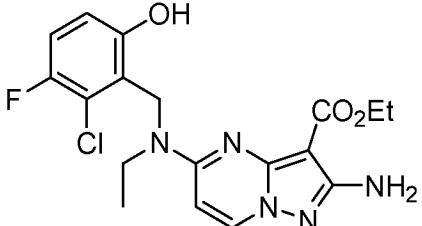
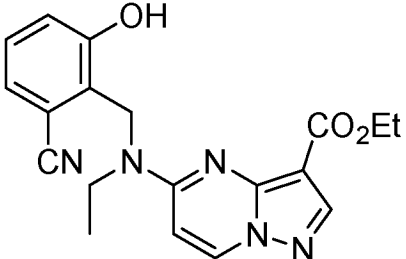
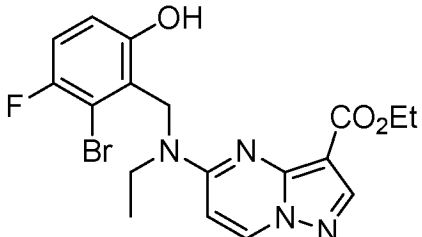
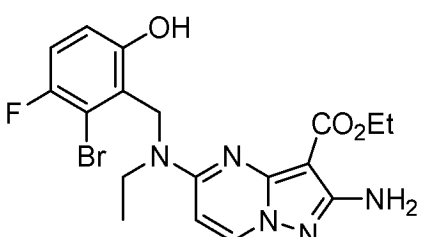
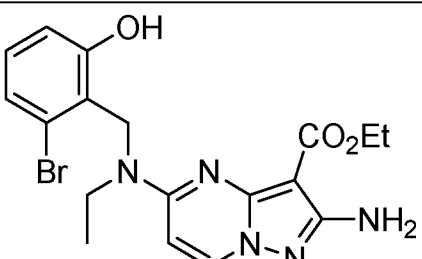
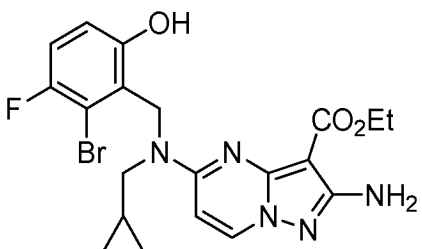
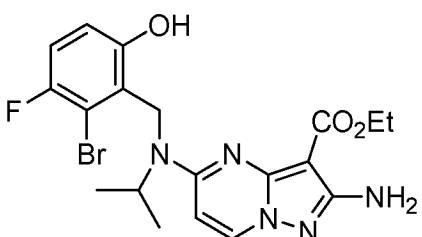
[0282] Стадия 3. К раствору А-8-2 (101,6 мг, 0,28 ммоль) и воде (15,0 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) при -78 °С добавляли $NaBH_4$ (31,5 мг, 0,83 ммоль) одной порцией. Смесь медленно нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 14 ч. Затем смесь охлаждали до -20 °С и добавляли воду (10,0 мл), и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , затем упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 30-60% этилацетат в гексане) давала А-8-3 (количественный).

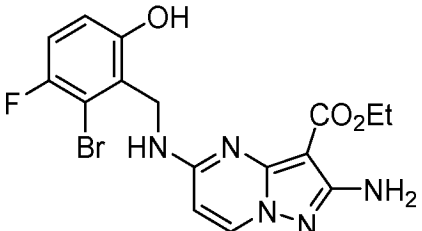
[0283] Стадия 4 К раствору А-8-3 (102 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Твердые вещества суспендировали в ДХМ (5 мл) и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , затем упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (4 г), 80-100% этилацетата в гексане) давала А-8-4 (53,5 мг, выход 88%).

[0284] Стадия 5 Общий способ G был использован для изготовления А-8, начиная с А-8-4.

[0285]

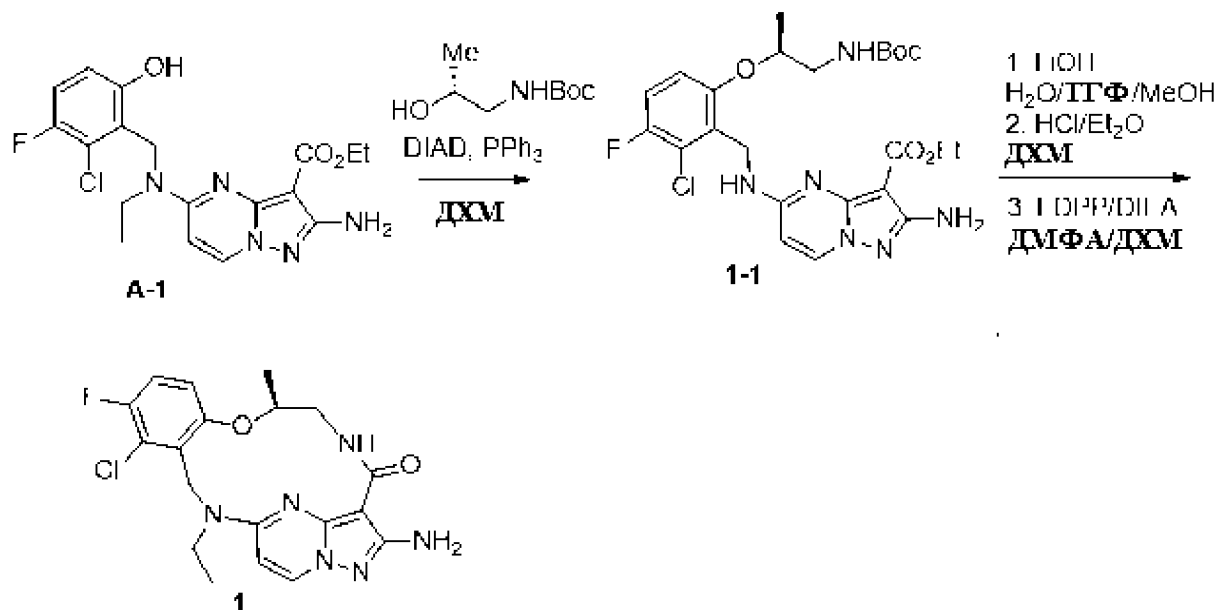
№ соедине ния	Структура	Ms m/z
---------------------	-----------	-----------

A-1		408,1
A-2		366,1
A-3		437,0
A-4		452,3
A-5		434,2
A-6		478,3
A-7		466,0

A-8		424,0
-----	--	-------

[0286] Общий способ Н.

[0287] Получение (7S)-3-амино-12-хлор-14-этил-11-фтор-7-метил-6,7,13,14-тетрагидро-1,15-этенопиразоло[4,3-f][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-4(5H)-он (1).



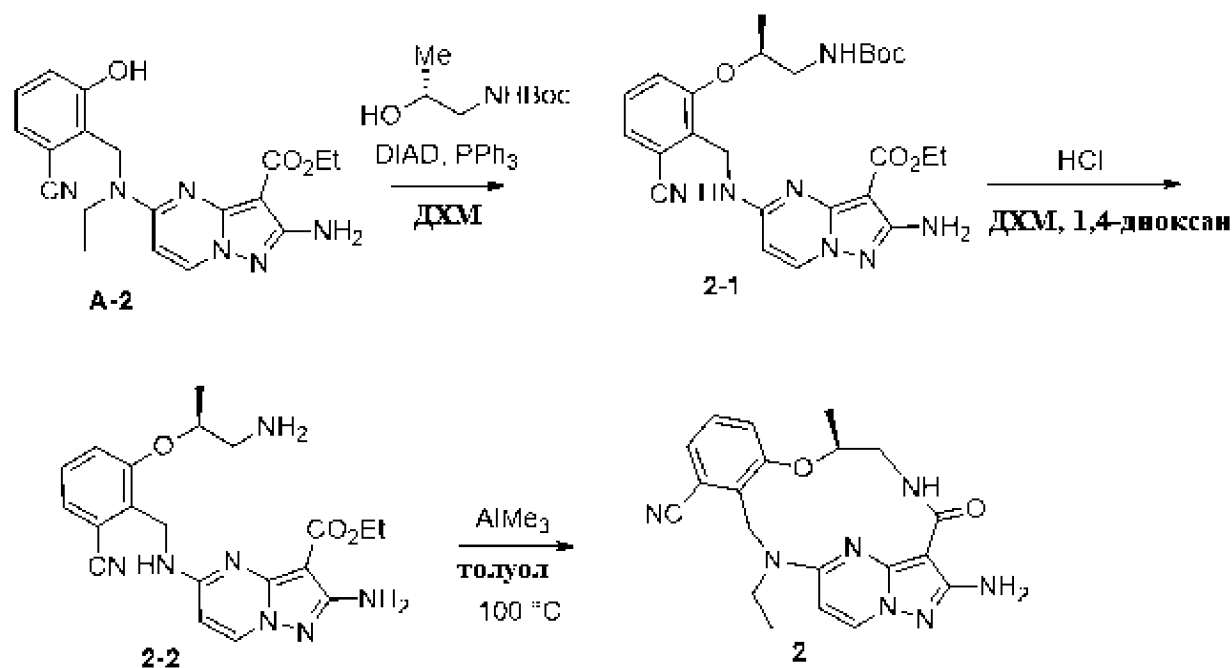
[0288] Стадия 1. К раствору высушенного азеотропом фенола А-1 (50 мг, 0,12 ммоль) и (R)-трет-бутил (2-гидроксипропил)карбамата (25,8 мг, 0,147 ммоль) в дихлорметане (300 мкл) добавляли PPh_3 (40,2 г, 0,153 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения, затем охлаждали до 0 °С и при перемешивании по каплям добавляли DIAD (32,2 мг, 0,159 ммоль, 31,3 мкл). Смесь нагревали до 35 °С и перемешивали в течение 1 часа. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-100% этилацетат в гексане) давала примесь 1-1.

[0289] Стадия 2. К раствору 1-7 (69,2 мг, 122 мкмоль) в MeOH (4 мл) и ТГФ (2 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор LiOH (2,0 М, 2 мл). Смесь нагревали при 70 °С в течение 25 ч, охлаждали до -20 °С, затем добавляли водный раствор HCl (2,0 М) до кислой среды. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл), сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме.

Неочищенное вещество растворяли в ДХМ (4 мл) с последующим добавлением HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, упаривали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА (2,0 мл) и ДХМ (8,0 мл) и основании Хюнига (158 мг, 1,22 ммоль, 213 мкл), а затем добавляли FDPP (61,2 мг, 159 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли 2 М раствор Na_2CO_3 (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-7,5% метанол в дихлорметане) давала соединение 1 (11,1 мг, 26,5 мкмоль, 21% выход).

[0290] Общий способ I.

[0291] Получение (7S)-14-этил-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-f][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила (2)



[0292] Стадия 1. К раствору высушенного азеотропом фенола A-2 (100 мг, 0,274 ммоль) и (R)-трет-бутил(2-гидроксипропил)карбамата (95,9 мг, 0,547 ммоль) в дихлорметане (182 мкл) добавляли PPh_3 (144 мг, 0,547 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения, затем охлаждали до 0°C и при перемешивании по каплям добавляли DIAD (116 мг, 0,574 ммоль, 113 мкл). Смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 18 ч. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-80% этилацетат в гексане) давала 2-1. (81,1 мг, 155 мкмоль, выход 56%).

[0293] Стадия 2. К раствору 2-1 (81,1 мг, 155 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 1,5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, упаривали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме до получения 2-2.

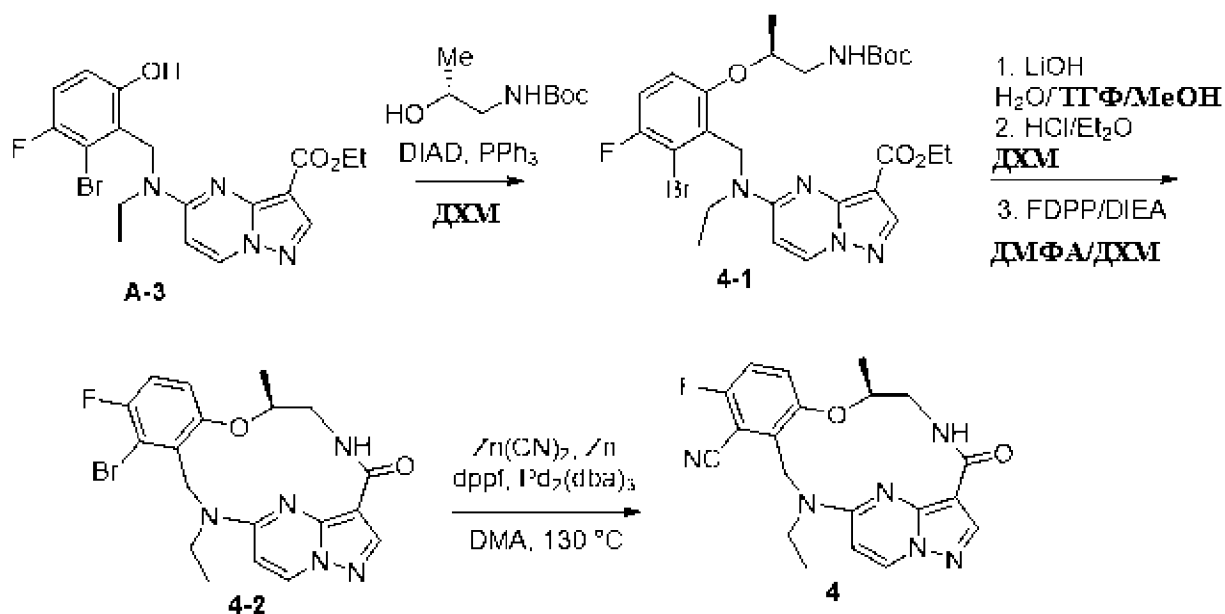
[0294] Стадия 3. К раствору 2-2 (65,6 мг, 155 мкмоль) в толуоле (3,1 мл) добавляли триметилалюминий в ТГФ (2 М, 465 мкл). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 2,0 н. водной HCl (4 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-10% метанол в дихлорметане) давала 2. (29,0 мг, 77 мкмоль, выход 49%).

[0295] Соединение 3 получали в соответствии с общим способом I.

[0296] Общий способ J.

[0297] Получение (7S)-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-f][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила (4).



[0298] Стадия 1. А-3 было превращено в 4-1 после стадии 1 в общем способе Н.

[0299] Стадия 2. 4-1 было превращено в 4-2 после стадии 2 в общем способе Н.

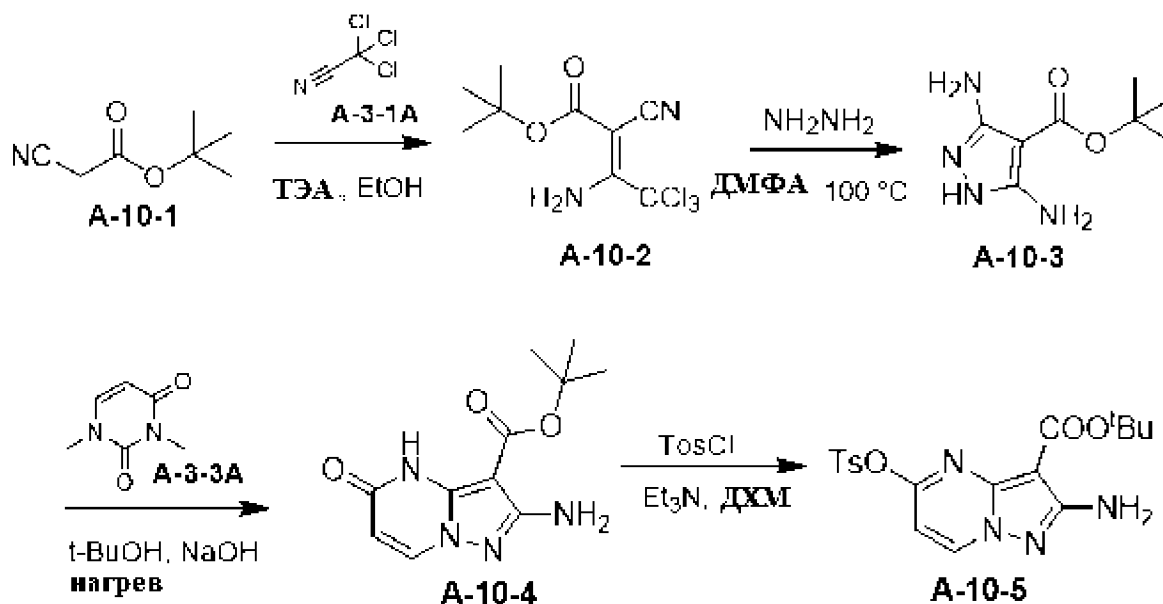
[0300] Стадия 3. К дегазированной смеси 4-2 (8,0 мг, 17,9 мкмоль), Zn(CN)₂ (10,5 мг, 8,99 мкмоль), Zn (0,12 мг, 1,8 мкмоль) и dppf (3,96 мг, 7,14 мкмоль) в DMA (1,12 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (3,3 мг, 3,6 мкмоль). Смесь нагревали до 130 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (3 мл) с последующей экстракцией

дихлорметаном (3 × 3 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, затем упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (12 г), 0-5% метанол в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью ISCO с обращенной фазой, C18 (50 г, золото), 0-100% ацетонитрил в воде с 0,035% ТФК) давала 4 (6,7 г, 16,7 мкмоль, выход 95%).

[0301] Соединения с 5 по 9 получали в соответствии с общим способом I и J, начиная с А-4 до А-8 соответственно.

[0302] Общий способ К.

[0303] Получение трет-бутил-2-амино-5-[(4-метилбензол-1-сульфонил)окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (А-10-5).



[0304] Стадия 1. К раствору А-10-1 (1,58 кг, 15,0 моль, 1,60 л, 1,0 экв.) и триэтиламина (82,2 г, 812 ммоль, 113 мл, 0,054 экв.) в этаноле (4,1 л) медленно добавляли **A-3-1A** (3,80 кг, 26,30 моль, 2,64 л, 1,75 экв.). Смесь перемешивали при 0-25 °С в течение 3 ч. Смесь упаривали, получая неочищенный продукт. Остаток растирали со смесью растворителей (2,0 л × 3, ПЭ:ЭА = 5: 1, об./об.), затем смесь фильтровали и осадок на фильтре упаривали, получая А-10-2 (2,78 кг, 9,74 моль, 65% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 10,20 (уш. с, 1H), 6,80 (уш. с, 1H), 1,55 (с, 9H).

[0305] Стадия 2. К раствору А-10-2 (2,26 кг, 7,91 моль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (4,1 л) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,91 кг, 19,0 моль, 1,85 л, 50% в воде, 2,40 экв.). Смесь

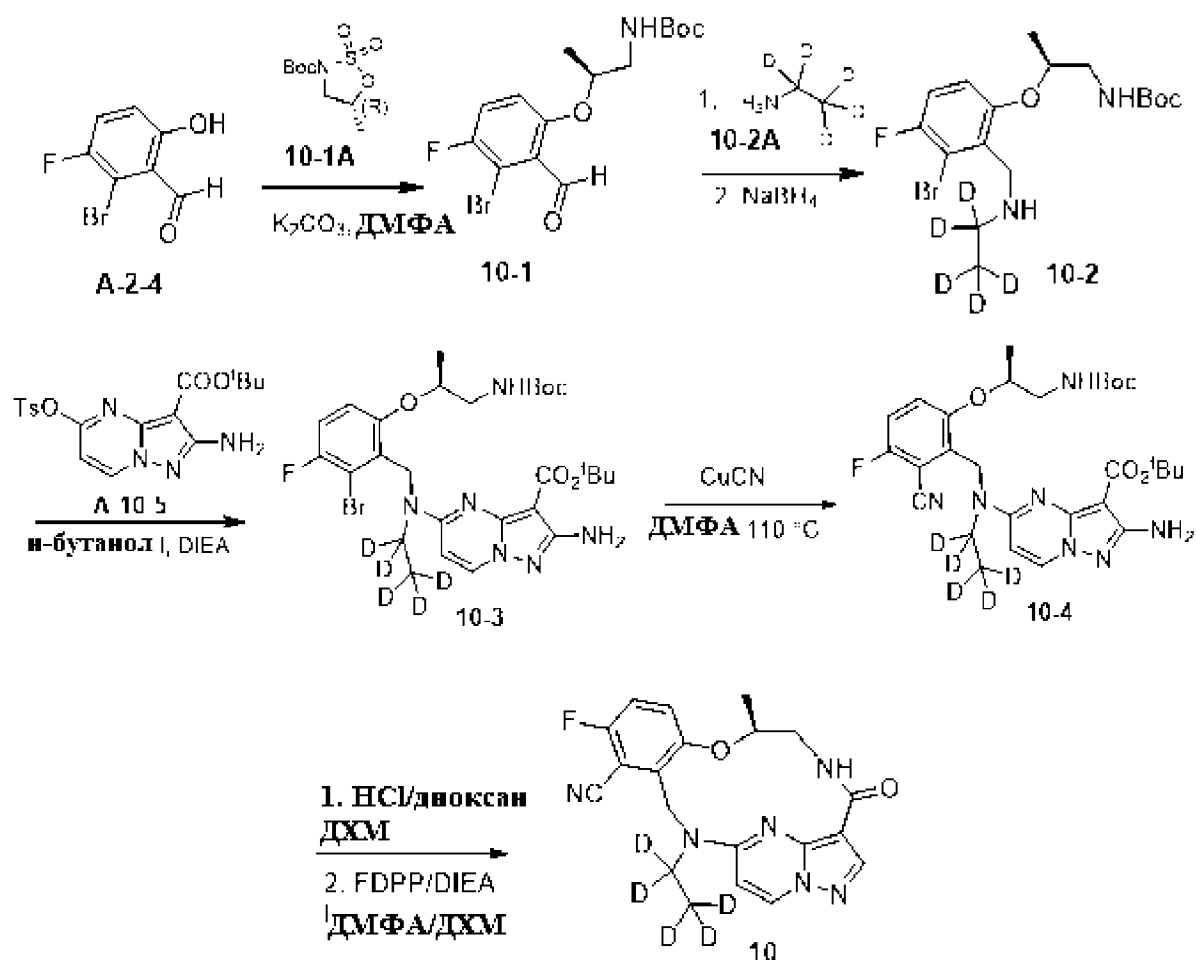
перемешивали при 100 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали, получая соединение А-10-3 (2,7 кг, неочищенное) в виде масла коричневого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 5,29 (уш.с, 2Н), 3,39 (уш.с, 2Н), 1,47 (с, 9Н).

[0306] Стадия 3. К раствору А-10-3 (1020 г, 3,70 моль, 1,0 экв.) и А-3-3А (480 г, 3,43 моль, 0,926 экв.) в трет-БуОН (6,0 л) добавляли этоксид натрия (1,02 кг, 15 моль, 4,05 экв. свежеприготовленного). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 6 ч. Смесь растворяли в ледяной воде (6,0 л) и добавляли уксусную кислоту (2 М, 2,5 л) для нейтрализации РН = 6 и экстрагировали дихлорметаном (3,5 л × 5). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5,0 л × 3) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали, получая неочищенный продукт, и неочищенный продукт растирали в растворителе (3 л, ПЭ:ЭА = 1:1). Суспензию фильтровали и осадок на фильтре упаривали с получением А-10-4 (704 г, 2,68 моль, выход 72,31%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,95 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,94 (уш.с, 2Н), 1,62 (с, 9Н).

[0307] Стадия 4 К раствору А-10-4 (987 г, 3,79 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6,0 л) добавляли триэтиламин (1,51 кг, 14,9 моль, 2,08 л, 3,93 экв.) и паратолуолсульфонилхлорид (750 г, 3,93 моль, 1,04 экв.). Смесь перемешивали при 0-25 °С в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (5,0 л) и промывали водой (4,0 л × 3). Органический слой упаривали, получая продукт соединения А-10-5 (1,14 кг, 2,80 моль, выход 73,79%, чистота 95,9%) в виде твердого вещества розового цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 8,32 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,65 (с, 9Н).

[0308] Общий способ L

[0309] Получение (7S)-3-амино-14-(2H5)этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенотриазоло[4,3-f][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрила (10)



[0310] Стадия 1. Раствор A-2-4 (1,0 г, 4,57 ммоль), 10-1A (1,14 г, 4,79 ммоль) и K_2CO_3 (1,89 г, 13,7 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и водой (75 мл), и доводили до кислой среды 20%-ным раствором лимонной кислоты и энергично перемешивали в течение 10 мин. Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×25 мл).

Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха.

Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (80 г), 10-40% этилацетат в гексане) давала 10-1 (1,70 г, выход 99%).

[0311] Стадия 2. Раствор 10-1 (4,09 г, 10,9 ммоль) и 10-2A (1,8 г, 35,9 ммоль) в сухом метаноле (54 мл) перемешивали в течение 1 часа при $50\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $NaBH_4$ (822 мг, 21,7 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, затем добавляли воду (75 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×75 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и упаривали. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (40 г), 10-80% этилацетат в гексане) давала 10-2 (4,05 г, выход 90%).

[0312] Стадия 3. К смеси А-10-5 (2,8 г, 6,92 ммоль), 10-2 (2,98 г, 7,27 ммоль) и молекулярного сита (3 г) в н-бутаноле (10,0 мл) добавляли DIEA (4,47 г, 34,6 ммоль). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 26 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ДХМ (100 мл), затем фильтровали через целит. Фильтрат промывали 1 М раствором Na_2CO_3 (50 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (120 г), 0-60% этилацетат в дихлорметане) давала 10-3 (4,07 г, выход 91%).

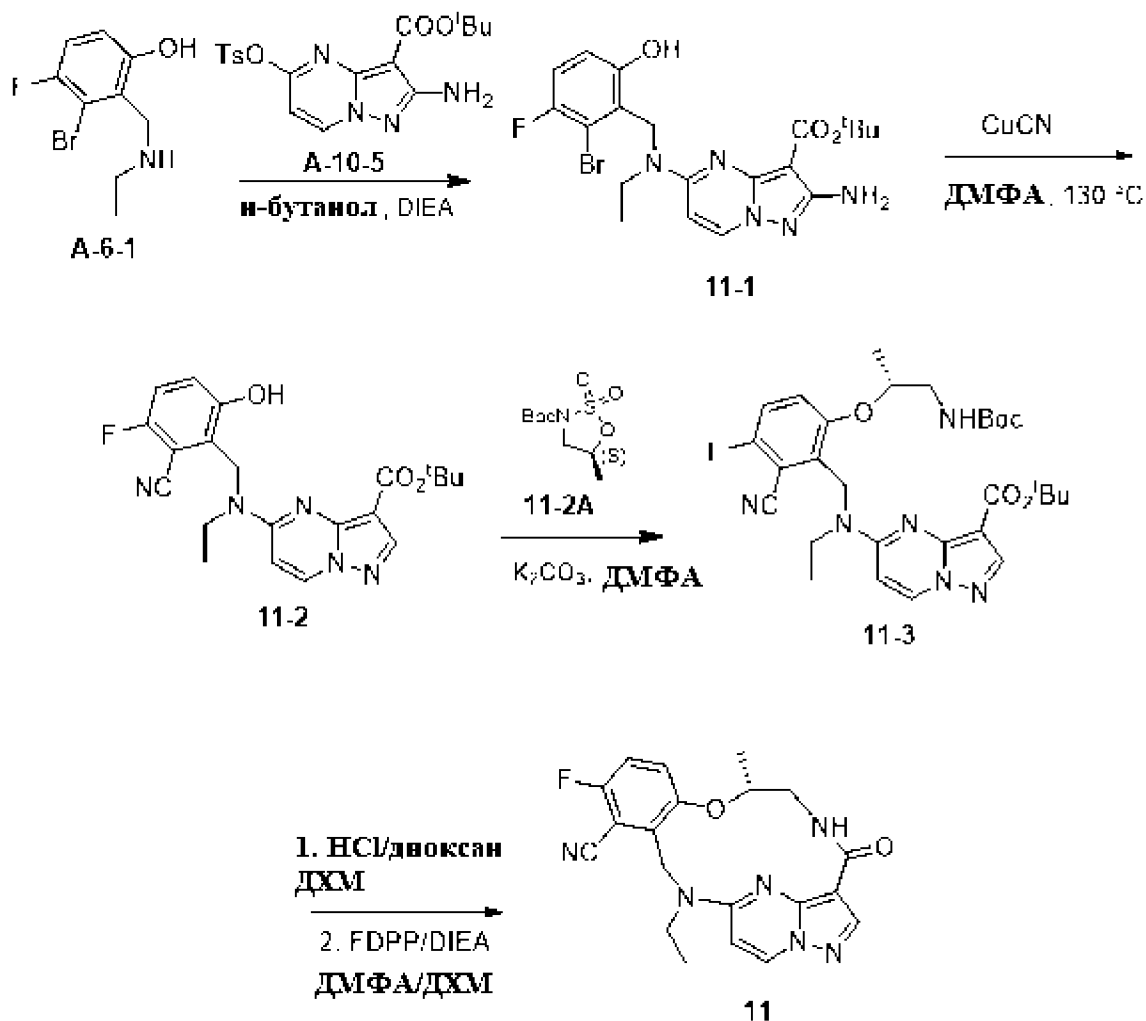
[0313] Стадия 4 К дегазированному раствору 10-3 (4,07 г, 6,33 ммоль) в ДМФА (12,6 мл) добавляли CuCN (850 мг, 9,5 ммоль). Смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 39 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ДХМ (15 мл), затем добавляли 6 М раствор NH_4OH (50 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 15 мин, затем экстрагировали ДХМ (4 × 35 мл) и объединенные экстракты снова энергично перемешивали с 6 М раствором NH_4OH (50 мл) в течение 30 мин, экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл) и повторяли обработку с раствором NH_4OH еще 2 раза. Объединенные экстракты сушили насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (120 г), 20-60% этилацетата в дихлорметане) с последующей очисткой с обращенной фазой (система ISCO, C18 (50 г, золото), 0-100% ацетонитрила в воде с 0,035% ТФК 6 инъекций) давали 10-4 (2,82 г, 75% выход).

[0314] Стадия 5К раствору 10-4 (2,82 мг, 4,80 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 20 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, упаривали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА (10 мл) и ДХМ (60 мл), и добавляли одной порцией основание Хюнига (1,56 г, 120 ммоль, 21 мл), затем FDPP (2,02 г, 5,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 87 ч, затем гасили 2 М раствором Na_2CO_3 (100 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали ДХМ (3 × 150 мл). Объединенные экстракты промывали 2 М раствором Na_2CO_3 (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния (120 г), 1,25-6,25% метанол в дихлорметане) давала 10 (1,59 г, 79% выход).

[0315]

[0316] Общий способ М

[0317] Получение (7R) -3-амино-14-этил-11-фтор-7-метил-4-оксо-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенопиразоло[4,3-f][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил (11)



[0318] Стадия 1. К раствору **A-6-1** (438,42 г, 1,70 моль, 1,0 экв.) и **A-10-5** (690 г, 1,70 моль, 1,0 экв.) в **n-BuOH** (6,0 л) добавляли диизопропилэтиламин (742 г, 5,74 моль, 1,0 л, 3,38 экв.) и 4А МС (200 г). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 8 ч. ТСХ (РЕ:ЕА = 1:1) показала, что соединение 7 было израсходовано, и были обнаружены два новых пятна. Смесь фильтровали при 50 °С и в фильтрат добавляли воду (8,0 л) и экстрагировали этилацетатом (4,0 л × 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4,0 л × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая неочищенный продукт. Осадок на фильтре перемешивали в **n-BuOH** (2,0 л) при 90 °С в течение 1 часа, затем фильтровали при 50 °С, повторяли эту обработку в течение трех раз, пока не осталось желаемого продукта, который контролировали с помощью ТСХ, затем фильтрат упаривали до получения неочищенного продукта. Все остатки растирали со смесью растворителей [500 мл × 3;

этилацетат: петролейный эфир = 1: 2 (об./об.)) и маточную жидкость очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0:1), получая 11-1 (570 г, 1,10 моль, выход 65,1%, чистота 93,4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ = 10,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,0, 8,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 4,8, 8,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,17 (уш.с, 2H), 3,54 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 1,60 (с, 9H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

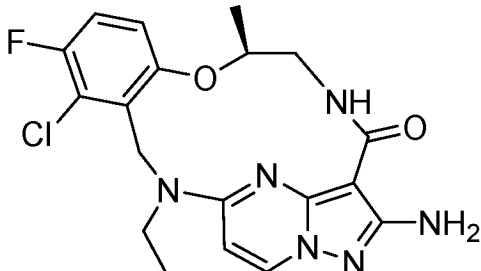
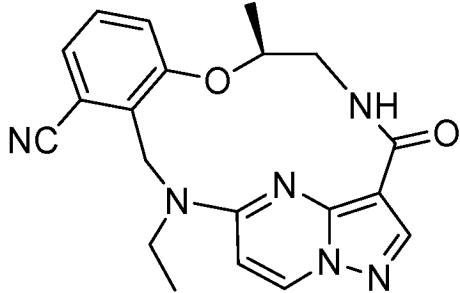
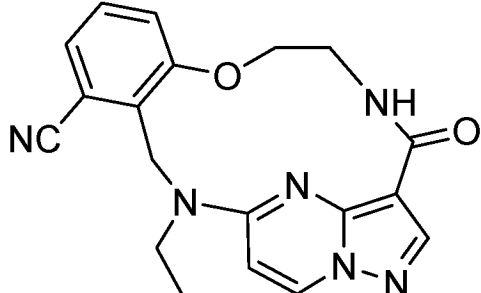
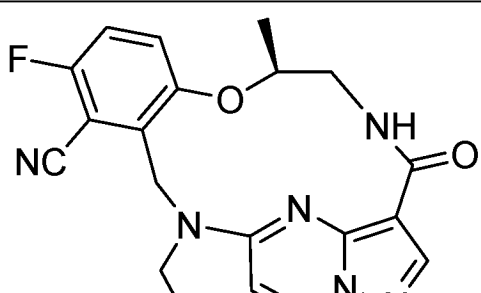
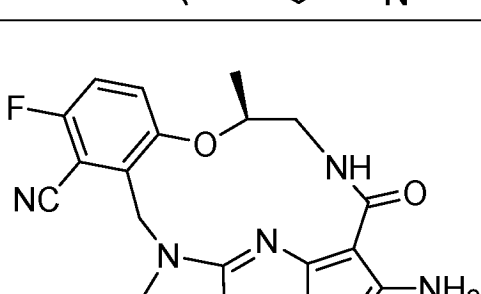
[0319]

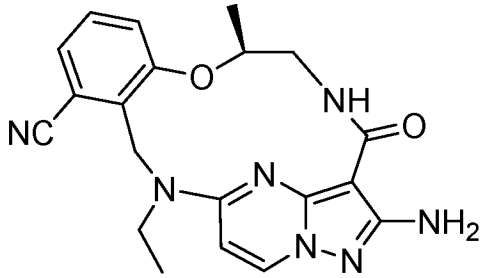
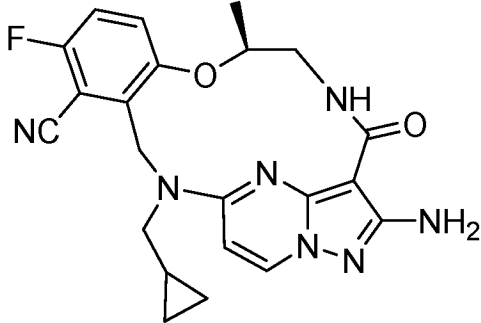
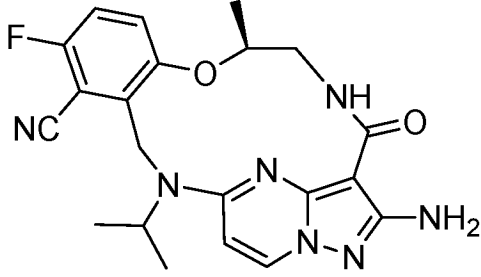
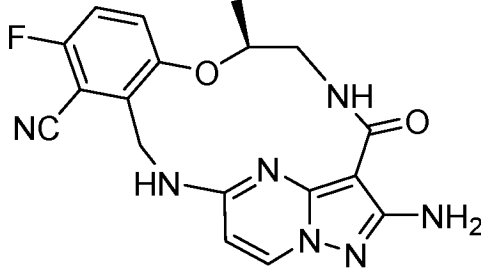
Стадия 2. К раствору 11-1 (8,00 г, 16,7 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (25,0 мл) добавляли цианид меди (2,24 г, 24,9 ммоль, 5,46 мл, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 10 ч. В реакционную смесь добавляли гидроксид аммония (10,0 мл) и разбавляли водой (300 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл $\times$ 3).

Объединенные органические слои промывали насыщенным хлоридом аммония (100 мл $\times$ 5), сушили над насыщенным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм, подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-ACN]; В%: 40-60%, 45 мин; 70% мин., с получением 11-2 (2,00 г, 4,54 ммоль, выход 27,2%, чистота 96,7%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,66 (уш.с, 1H), 8,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 4,8, 8,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,94 (уш.с, 2H), 3,50 (уш. д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,10 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 3. К раствору 11-2 (2,05 г, 4,81 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (20,0 мл) добавляли карбонат калия (1,66 г, 12,0 ммоль, 2,50 экв.) и 11-2А (1,71 г, 7,21 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм, подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-ACN]; В%: 50-80%, 25 мин 80% мин., с получением 11-3 (1,80 г, 3,05 ммоль, выход 63,4%, чистота 98,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 6,96 (уш.с, 1H), 6,52 (уш.д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,58-4,44 (м, 1H), 3,44 (уш. с, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (с, 9H), 1,11 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,07 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

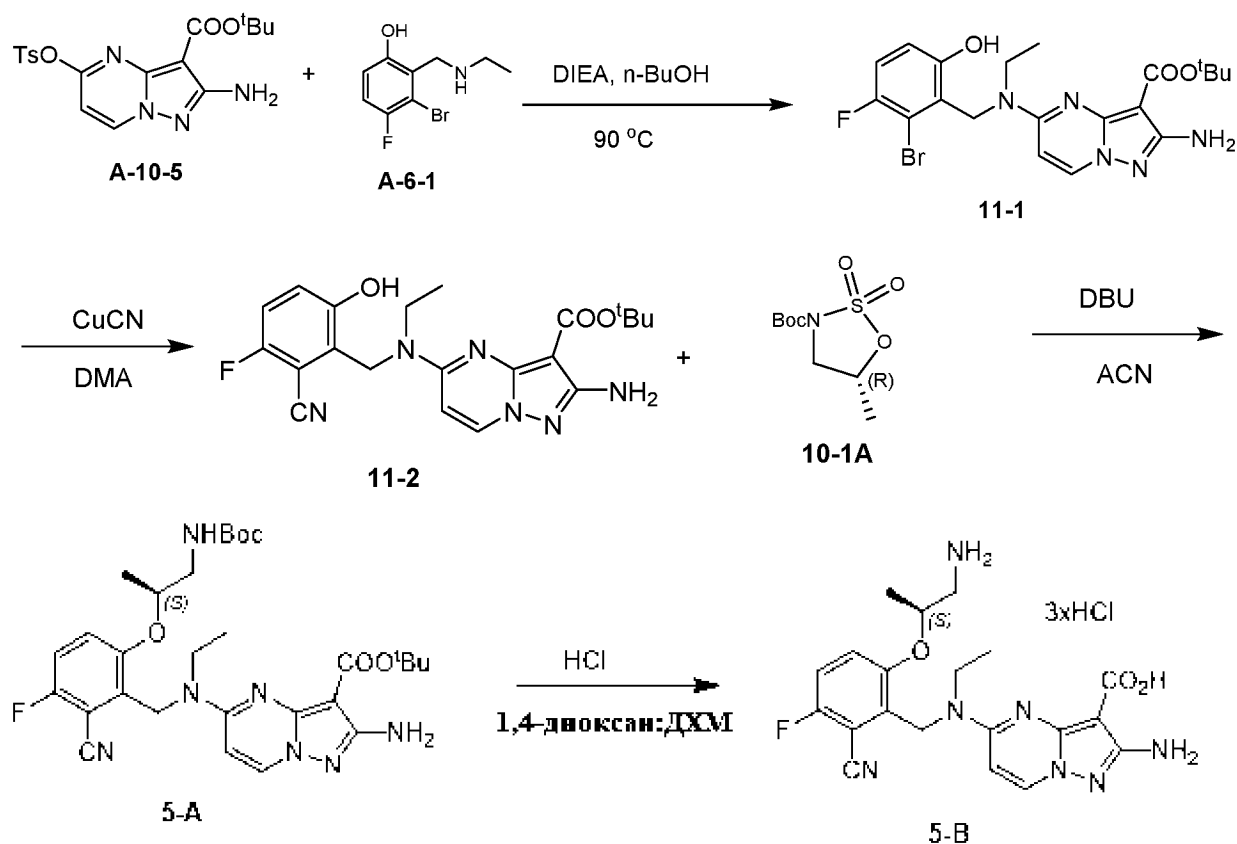
[0320] Стадия 4. 11-3 было преобразовано в 11 после стадии 5 в общем способе L.

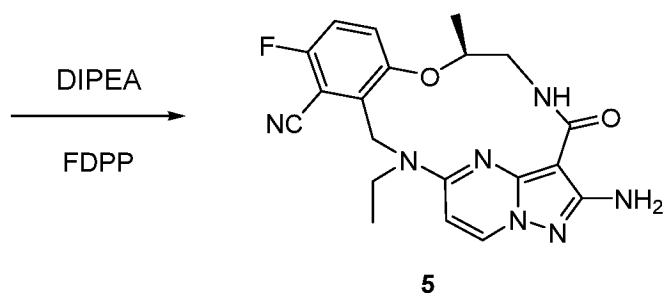
№ сое дин ени я	Структура	MS <i>m/z</i>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ ppm
1		419,1	8,84 (т, J = 4,68 Гц, 1H) 8,35 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 7,18 – 7,30 (м, 1H) 7,07 – 7,18 (м, 1H) 6,48 (д, J = 7,89 Гц, 1H) 5,81 (с, 2H) 5,55 (дд, J = 15,04, 1,83 Гц, 1H) 4,80 – 4,92 (м, 1H) 3,97 – 4,13 (м, 2H) 3,67 – 3,83 (м, 2H) 3,22 – 3,29 (м, 1H) 1,44 (д, J = 6,05 Гц, 3H) 1,18 (т, J = 6,97 Гц, 3H)
2		377,2	9,05 – 8,95 (м, 1H), 8,78 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 2,6, 7,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,29 (м, 2H), 6,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 5,02 – 4,86 (м, 1H), 4,39 – 4,13 (м, 2H), 3,90 – 3,74 (м, 2H), 3,32 – 3,21 (м, 1H), 1,48 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,23 – 1,17 (м, 3H)
3		363,2	8,88 (дд, J = 3,3, 5,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 3,0, 6,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 6,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,59 (м, 1H), 4,51 (ддд, J = 5,3, 9,2, 11,6 Гц, 1H), 4,35 – 4,13 (м, 2H), 3,83 (дд, J = 7,2, 15,3 Гц, 1H), 3,73 – 3,49 (м, 2H), 1,20 (т, J = 7,0 Гц, 3H)
4		395,2	8,93 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 4,7, 9,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,55 – 5,43 (м, 1H), 4,99 – 4,85 (м, 1H), 4,34 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,28 – 4,15 (м, 1H), 3,38 – 3,28 (м, 1H), 1,47 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,20 (т, J = 7,0 Гц, 3H)
5		410,2	8,69 (т, J = 5,00 Гц, 1H) 8,41 (д, J = 7,61 Гц, 1H) 7,53 (дд, J = 9,49, 4,72 Гц, 1H) 7,26 – 7,37 (м, 1H) 6,60 (д, J = 7,79 Гц, 1H) 5,86 – 6,14 (м, 2H) 5,45 (уш. д, J = 15,41 Гц, 1H) 4,85 – 4,97 (м, 1H) 4,26 (д, J = 15,50 Гц, 1H) 4,02 – 4,17 (м, 1H) 3,64 – 3,80 (м, 2H) 3,23 – 3,35 (м, 1H) 1,46 (д, J = 6,24 Гц, 3H) 1,17 (т, J = 6,92 Гц, 3H)

6		392,2	8,76 (т, J = 4,86 Гц, 1H) 8,39 (д, J = 7,61 Гц, 1H) 7,48 (дд, J = 6,97, 2,75 Гц, 1H) 7,29 – 7,37 (м, 2H) 6,58 (д, J = 7,79 Гц, 1H) 5,48 (д, J = 15,04 Гц, 1H) 4,86 – 5,00 (м, 1H) 4,21 (д, J = 15,13 Гц, 1H) 4,03 – 4,17 (м, 1H) 3,68 – 3,83 (м, 2H) 3,29 (дт, J = 13,04, 5,03 Гц, 1H) 1,47 (д, J = 6,14 Гц, 3H) 1,17 (т, J = 6,97 Гц, 3H)
7		436,2	8,73 (т, J = 5,09 Гц, 1H) 8,39 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 7,53 (дд, J = 9,49, 4,81 Гц, 1H) 7,31 (т, J = 8,89 Гц, 1H) 6,71 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 5,45 – 5,57 (м, 1H) 4,83 – 4,94 (м, 1H) 4,38 (уш. д, J = 15,13 Гц, 2H) 4,22 (уш. дд, J = 15,36, 5,64 Гц, 3H) 3,73 (дт, J = 13,53, 4,93 Гц, 1H) 3,23 – 3,37 (м, 2H) 1,47 (д, J = 6,14 Гц, 3H) 1,02 – 1,17 (м, 1H) 0,43 – 0,57 (м, 3H) 0,21 – 0,31 (м, 1H)
8		424,2	8,39 – 8,51 (м, 2H) 7,55 (дд, J = 9,54, 4,68 Гц, 1H) 7,28 (т, J = 8,80 Гц, 1H) 6,73 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 5,17 (уш. д, J = 15,77 Гц, 1H) 4,95 – 5,04 (м, 2H) 4,48 (дт, J = 13,02, 6,33 Гц, 2H) 4,33 (уш. д, J = 15,68 Гц, 1H) 3,59 – 3,71 (м, 1H) 3,30 (ддд, J = 13,89, 6,05, 3,07 Гц, 1H) 1,58 (д, J = 6,51 Гц, 3H) 1,48 (д, J = 6,24 Гц, 3H) 1,16 (д, J = 6,33 Гц, 3H)
9		382,2	9,32 – 9,43 (м, 1H) 8,65 (уш. т, J = 5,41 Гц, 1H) 8,25 (д, J = 7,43 Гц, 1H) 7,48 (дд, J = 9,49, 4,81 Гц, 1H) 7,28 – 7,40 (м, 1H) 6,29 (д, J = 7,34 Гц, 1H) 5,15 (уш. дд, J = 14,86, 2,66 Гц, 1H) 4,66 – 4,79 (м, 1H) 4,10 – 4,22 (м, 1H) 3,77 – 3,87 (м, 1H) 3,15- 3,25 (м, 1H) 1,44 (д, J = 6,05 Гц, 3H)

10		415,3	8,69 (т, J = 4,91 Гц, 1H) 8,41 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 7,54 (дд, J = 9,49, 4,81 Гц, 1H) 7,23 – 7,39 (м, 1H) 6,60 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 5,85 (с, 2H) 5,44 (дд, J = 15,13, 1,38 Гц, 1H) 4,82 – 5,00 (м, 1H) 4,26 (д, J = 15,22 Гц, 1H) 3,70 (дт, J = 13,64, 4,37 Гц, 1H) 3,22 – 3,32 (м, 1H) 1,46 (д, J = 6,24 Гц, 3H)
11		410,1	8,69 (уш. т, J = 4,72 Гц, 1H) 8,41 (д, J = 7,61 Гц, 1H) 7,53 (дд, J = 9,40, 4,72 Гц, 1H) 7,31 (т, J = 8,89 Гц, 1H) 6,60 (д, J = 7,70 Гц, 1H) 5,85 (с, 2H) 5,44 (уш. д, J = 15,31 Гц, 1H) 4,83 – 5,00 (м, 1H) 4,26 (уш. д, J = 15,31 Гц, 1H) 4,00 – 4,18 (м, 1H) 3,61 – 3,81 (м, 2H) 3,23 – 3,31 (м, 1H) 1,46 (д, J = 6,24 Гц, 3H) 1,17 (т, J = 6,88 Гц, 3H)

[0321] Препаративный синтез соединения 5





[0322] В реактор загружали А-10-5 (1,0 экв.), А-6-1 (1,1 экв.), DIPEA (3,0 экв.) и н-бутанол (10 об.). Полученную смесь нагревали при 90-95 °С в течение 10 ч. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ, 2% А-10-5 которая показала завершение реакции. После прохождения теста ИРС реакционную смесь охлаждали до 0-5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали холодным МТВЕ (2 × 0,5 объема). Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 40-50 °С до постоянной массы с выходом 2950 г (75%) и чистотой по ВЭЖХ 99,9%.

[0323] В реактор загружали 11-1 (1,0 экв.), DMA (5 об.) и CuCN (2,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 90-100 °С в течение 92 ч. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ, NMT 2% 11-1, которая показала завершение реакции. После прохождения теста ИРС. Реакционную смесь переносили во 2-й реактор, содержащий ДХМ (46 л, 15 об.), целит (3073 г) при 35-40 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 20-30 °С. Фильтровали реакционную смесь через слой целита толщиной 1 дюйм и промывали ДХМ (2 × 5 об.). В фильтрат добавляли целит (3073 г), уголь (1000 г) и буфер (H₂O/NH₄Cl/NH₄OH, 9,4/4,0/3,8; 31 л, 10 об.) для фильтрования. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20-30 °С. Фильтровали реакционную смесь через слой целита толщиной 1 дюйм и промывали ДХМ (2 × 5 об.). Слои разделяли и органический слой промывали буфером (2 × 31 л, 2 × 10 об.) и водой (2 × 10 об.). Органические вещества упаривали до минимального объема и выпаривали совместно с МТВЕ (2 × 5 об.). Реакционную смесь охлаждали до 15-30 °С и перемешивали в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали холодным метанолом (2 × 1 объем). Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 40-50 °С до постоянной массы с выходом 2310 г (82%) и чистотой ВЭЖХ 99%.

[0324] В реактор загружали 11-2 (1,0 экв.), 10-1А (1,15 экв.), ацетонитрил (5 об.) и DBU (2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20-30 °С в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ, 1% 11-2, которая показала завершение реакции. После прохождения теста ИРС. В реактор добавляли этилацетат (10 об.) и 25% масс. раствора лимонной кислоты (10 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и разделяли слои, и снова экстрагировали водный слой этилацетатом (10 объемов).

Объединенный органический слой упаривали до минимального объема и выпаривали совместно с ДХМ (2×5 об.). Упаривая до суха, получали 1630 г (92%) и чистоту по ВЭЖХ 99%.

[0325] В реактор загружали 5-А (1,0 экв.), ДХМ (10 об.) и 4М НСl в диоксане (10 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20-30 °С в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ, 1% 5-А, которая показала завершение реакции. После прохождения теста ИРС. Твердые вещества отфильтровывали, промывали МТВЕ (2×5 об.) и сушили твердые вещества на фильтре в вакууме в атмосфере азота с получением 1450 г (при условии 100% 1300 г) и чистоты 97%.

[0326] В реактор загружали 5-В (1,0 экв.), DIPEA (5,0 экв.) и ДХМ (20 об.), и ДМФА (1 об.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (15-30 °С) в течение 15-30 мин. В реактор переносили FDPP (1,3 экв.) одной порции. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (15-30 °С) в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ, 1% 5-В, которая показала завершение реакции. После прохождения теста ИРС. В реактор загружали 1М раствор Na_2CO_3 (10 объемов). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и слои разделяли. Органический слой промывали 1 М раствором Na_2CO_3 (10 объемов) и водой (2×10 об.), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 объемов). Органический слой упаривали до минимального объема и упаривали совместно с метанолом (2×5 об.). Органический слой сушили над MgSO_4 и углем, и отфильтровывали органический слой через бумагу GF, упаривали органическую фазу до минимального объема и выпаривали совместно с этанолом (2×5 об.). Упаривали досуха и добавляют EtOH (2 л), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали и промывали холодным метанолом (2×1 объем). Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 40-50 °С до постоянной массы с выходом 850 г (86%).

[0327] В реактор загружали неочищенное вещество 5 (1,0 экв) и воду (12 об.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Твердые вещества отфильтровывали и промывали водой (2×1 объем). Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 40-50 °С до постоянной массы с выходом 723 г (86%) и чистотой ВЭЖХ 98,7%.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

[0328] Анализы *in vitro*

[0329] Материалы и способы

[0330] Способ биохимического анализа киназы

[0331] Биохимический анализ киназы выполняли в Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com, Малверн, Пенсильвания), следуя процедурам, описанным в ссылке (Anastassiadis T, et al. Nat Biotechnol. **2011**, 29, 1039). Конкретные пары киназа/субстрат вместе с необходимыми кофакторами готовили в реакционном буфере; 20 mM Hepes pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% ДМСО (конкретные детали отдельных компонентов реакции с киназой см. в дополнительной таблице 2). Соединения вводили в реакцию, а спустя ~ 20 мин добавляли смесь АТФ (Sigma, St. Louis MO) и ³³P АТФ (Perkin Elmer, Уолтем Массачусетс) до конечной концентрации 10 мкМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 120 мин с последующим выделением реакционной смеси на ионообменную фильтровальную бумагу P81 (Whatman Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси). Несвязанный фосфат удаляли путем интенсивной промывки фильтров 0,75% фосфорной кислотой. После вычитания фона, полученного из контрольных реакций, содержащих неактивный фермент, данные об активности киназы выражали как процент оставшейся активности киназы в тестируемых образцах по сравнению с реакциями носителя (диметилсульфоксида). Значения IC₅₀ и подгонки кривой были получены с использованием Prism (GraphPad Software).

[0332] Клеточные линии и клеточная культура:

[0333] Клеточная линия рака желудка человека SNU-5, клеточные линии рака легких HCC827, H1975, клеточная линия миелогенного лейкоза мыши M-NFS-60 были получены от ATCC. Клеточные линии Ba/F3, MKN-45 были приобретены у DSMZ. Клеточная линия SNU-216 была приобретена у KCLB.

[0334] Клонирование и создание стабильной клеточной линии Ba/F3

[0335] кДНК TEL-CSF-1R была синтезирована GenScript и клонирована в плазмиду pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). Ba/F3 TEL-CSF1R была получена путем трансформации клеток Ba/F3 лентивирусом, содержащим клон кДНК TEL-CSF1R. Стабильные клеточные линии отбирали обработкой пурамицином с последующей отменой IL-3. Вкратце, 1X10⁶ клеток Ba/F3 трансдуцировали супернатантом лентивируса в присутствии 8 мкг/мл протамина сульфата. Затем трансдуцированные клетки отбирали с 1 мкг/мл пурамицина в присутствии IL3-содержащей среды RPMI1640 плюс 10% FBS. После 10-12 дней отбора выжившие клетки дополнительно отбирали по независимому росту IL3.

[0336] Анализы пролиферации клеток:

[0337] Две тысячи клеток на лунку высевали в 384-луночный белый планшет в течение 24 ч, а затем обрабатывали соединениями в течение 72 ч (37 °C, 5% CO₂). Пролиферацию клеток измеряли с использованием анализа обнаружения АТФ на основе люциферазы CellTiter-Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя. Определение IC₅₀ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Inc., Сан-Диего, Калифорния).

[0338] Иммуноблоттинг для анализа фосфорилирования клеточной киназы

[0339] Клеточные линии карциномы желудка MKN-45, SNU-5 (обе с избыточной экспрессией MET), клетки HCC827 (несущие эндогенную мутацию EGFR delE1746_A750), клетки NCI-H1975 (несущие двойные мутации эндогенного EGFR L858R/T790M) или клетки SNU216 культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой и 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина. Полмиллиона клеток на лунку высевали в 24-луночный планшет в течение 24 ч, а затем обрабатывали соединениями в течение 4 ч. Клетки собирали после обработки и лизировали в буфере RIPA (50 mM Tris, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0,5% дезоксихолат, 0,1% SDS) с добавлением 10 mM ЭДТА, 1X ингибиторов Halt протеазы и фосфатазы (Thermo Scientific). Белковые лизаты (приблизительно 20 мкг) разделяли на 4–12% предварительно приготовленных гелях Bolt Bis-Tris с подвижным буфером MES (Life Technologies), переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad) и определяли с помощью антител, нацеленных на фосфорилированную MET (Y1234/Y1235) (Cell Signaling Technology), MET (Y1349), MET (Y1003), общую MET (Cell Signaling Technology), фосфорилированный EGFR (Y1068) и общий EGFR (Cell Signaling Technology), фосфорилированные STAT3 и STAT5, общие STAT3 и STAT5 (Cell Signaling Technology), фосфорилированную AKT (Cell Signaling Technology), общую AKT (Cell Signaling Technology), фосфорилированный ERK (Cell Signaling Technology), общий ERK (Cell Signaling Technology), фосфорилированный PLCγ2 и общий PLCγ2 (Cell Signaling Technology), фосфорилированный SRC Y416 (Cell Signaling Technology), общий SRC (Cell Signaling Technology), фосфорилированный паксиллин Y118 (Cell Signaling Technology), общий паксиллин (Cell Signaling Technology), PARP, актин (Cell Signaling Technology). Антитела обычно инкубировали в течение ночи при 4 °C при легком встряхивании с последующим промыванием и инкубацией с соответствующими вторичными антителами, конъюгированными с HRP. Мембраны инкубировали с хемилюминесцентным

субстратом в течение 5 мин при комнатной температуре (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Хемилюминесцентные изображения были получены с помощью C-DiGit Imaging System (LI-COR Biosciences). Относительную плотность хемилюминесцентных полос количественно определяли с помощью Image Studio Digits от LICOR. Значение половинной ингибирующей концентрации (IC_{50}) рассчитывали с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Inc., Сан-Диего, Калифорния).

[0340] Анализы ранозаживления

[0341] Клетки MKN-45 или HCC827 высевали в 24-луночный планшет. Через 12-24 часа монослой слитых клеток осторожно соскребали стерильным наконечником пипетки для образования царапины. Планшеты промывали свежей средой и клетки инкубировали с одной средой или средой, содержащей различные концентрации соединений. Через 36-48 ч планшеты исследовали и записывали с помощью микроскопа EVOS FL (Life Technology) для мониторинга повторного заживления монослоя клеток.

[0342] Способы In-Vivo

[0343] Клеточные линии

[0344] Клетки MKN-45 и Ba/F3 ETV6-CSF1R культивировали с использованием стандартных методик в среде RPMI-1640 (Corning, Inc) с 10% фетальной бычьей сывороткой (Thermo Fisher Scientific, Inc) при 37 °C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Для имплантации клетки собирали и осаждали центрифугированием при 250 g в течение 2 мин. Клетки промывали один раз и ресуспендировали в бессывороточной среде с добавлением 50% матригеля (об/об).

[0345] Подкожные ксенотрансплантатные модели у мышей с подавленным иммунитетом

[0346] Самок бестимусных мышей (5-8 недель) получали от Charles River Laboratory, и их помещали в одноразовые клетки Innovive IVC на вентилируемых стойках с HEPA-фильтром и с неограниченным доступом к корму и воде. Пять миллионов клеток в 100 мкл бессывороточной среды с добавлением 50% матригеля (Corning, Inc) имплантировали подкожно в правую боковую область мышцы. Размер опухоли и массу

тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли с помощью электронного кронциркуля, а объем опухоли рассчитывали как произведение длина * ширина² * 0,5. Мышей рандомизировали по размеру опухоли на группы лечения, когда объем опухоли достигал около 200 мм³ и Соединение 5 вводили перорально (ДВАЖДЫ В СУТКИ) в определенных дозах.

[0347] Обработка опухолей и иммуноблоттинг для фармакодинамических исследований in vivo

[0348] Мышей с ксенотрансплантатными опухолями гуманно умерщвляли и опухоли резецировали, и быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80 °C. Замороженные образцы опухоли обрабатывали при 4 °C в 1x буфере для лизиса клеток (Cell Signaling Technologies) для экстракции белков. Загрузочные образцы SDS готовили путем добавления одного объема буфера для образцов 4X LDS (Life Technologies, Inc) к трем объемам лизата белка. Образцы опухолевого белка SDS обрабатывали с помощью SDS-PAGE и иммуноблоттировали с кроличьим антифосфорилированным MET, мышинным анти-MET и мышинным анти-актиновым антителом (Cell Signaling Technologies). Сигналы от иммуноблота детектировали с помощью C-DiGit Blot Scanner от LI-COR, а интенсивность сигнала определяли количественно с использованием программного обеспечения Image Studio Digit (LI-COR).

[0349] Подкожные ксенотрансплантатные модели образцов, полученных от пациентов, у мышей с подавленным иммунитетом

[0350] Самок безтимусных мышей BALB/c (6-7 недель) получали от Beijing Anikeeper Biotech Co. Ltd (Пекин, Китай). Первичные ксенотрансплантатные модели LU2503 опухоли человека выращивали на контрольных мышах. Фрагменты опухоли (диаметром 2-3 мм) собирали от исходных мышей и инокулировали в правую переднюю часть спины каждой мыши для развития опухоли. 16 мышей были включены в исследование. Все животные были случайным образом распределены в 2 разные группы исследования. Размер опухоли и массу тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли с помощью кронциркуля, а объем опухоли рассчитывали как произведение длина * ширина² * 0,5. Мышей рандомизировали по размеру опухоли на группы лечения, когда объем опухоли достигал около 200 мм³ и Соединение 5 вводили перорально (ДВАЖДЫ В СУТКИ) в концентрации 15 мг/кг.

[0351] Подкожная сингенная модель MC38 у мышей C57BL/6J

[0352] Самки мышей C57BL/6J (6 недель) были приобретены в Jackson Laboratory и содержались в соответствии с рекомендациями по уходу и использованию лабораторных животных. Полмиллиона раковых клеток MC38 в 100 мкл бессывороточной среды имплантировали подкожно в правую боковую область мыши. Размер опухоли и массу тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли с помощью электронного кронциркуля, а объем опухоли рассчитывали, как произведение длина * ширина² * 0,5. Мыши были рандомизированы по размеру опухоли в группы лечения, когда объем опухоли достигал около 70-90 мм³. Контрольный носитель, Соединение 5, антитело PD-1 или Соединение 5 плюс антитело PD-1 вводили перорально (дважды в сутки) в определенных дозах.

[0353] MC38 Сингенная модель Исследования биомаркера PD

[0354] Опухоли MC38 собирали на 7 и 11 день. Собранные опухоли диссоциировали, используя MiltenyiGentleMax. FACS-анализ опухолей проводили для связанных с опухолью иммунных клеток, включая ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) и подтипы TAM (M1 и M2), подавленные клетки миелоидного происхождения (MDSC), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL, т.е. CD8⁺ Т-клетки), CD4⁺ Т клетки и регуляторные Т-клетки (Treg).

[0355] Данные и результаты:

[0356] Ферментативная киназная активность

Ингибирование ферментативной активности киназы при концентрации 10 мкМ АТФ определяли по биологической реакции.μ Результаты IC₅₀ приведены в таблице 1.

Таблица 1.

№ соединения	Фермент-киназа SRC IC ₅₀ (нМ)	Фермент-киназа MET IC ₅₀ (нМ)	Фермент-киназа c-FMS (CSF1R) IC ₅₀ (нМ)
1	н.о.*	20,4	н.о.
2	3,00	36,5	н.о.
3	97,1	110,0	н.о.
4	0,49	1,85	0,42
5	0,12	0,14	0,76
6	13,6	9,7	н.о.
7	0,70	2,2	н.о.
8	0,83	3,8	н.о.

* НО = не определено

[0357] Анти-клеточная пролиферация

[0358] Анти-клеточную пролиферативную активность против клеточных линий, управляемых MET и CSF1R, проводили с клетками MKN-45, SNU-5, Ba/F3 TEL-CSF1R и M-NFS-60 соответственно. Результаты IC₅₀ приведены в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2.

№ соединения	MET клеточная пролиферация MKN-45 IC ₅₀ (нМ)	MET клеточная пролиферация SNU-5 IC ₅₀ (нМ)	CSF1R Ba/F3 TEL-CSF1R клеточная пролиферация IC ₅₀ (нМ)
1	193	173,9	180,3
2	129	135,9	281,4
3	471	674,1	1740
4	12	5,8	98,1
5	0,2	0,17	19,3
6	58,3	36,8	187,7
7	17,7	1,0	108,1
8	1,0	1,0	39,0
9	297		
10	0,2		
11	251		

Таблица 3

M-NFS-60 (IC ₅₀ нМ)	CSF-1 (нг/мл)						
	0	0,3	1	3	10	30	100
Пексидартиниб (PLX-3397)	<0,1	2	146,4	212,5	379,7	594,7	702,3
Соединение 5	0,3	3	11,6	78,2	84,1	180,8	174,5

[0359] Соединение 5 ингибировало фосфорилирование MET и нисходящий сигнальный путь

[0360] Была оценена фармакодинамическая ингибирующая активность Соединения 5 по отношению к MET и соответствующему нисходящему сигнальному пути в клетках, управляемых MET, и результаты представлены на Фиг. 1 и 2. Соединение 5 вызывало подавление аутофосфорилирования MET, а также последующее фосфорилирование

STAT3, ERK и АКТ при IC_{50} около 1-3 нМ в клеточных линиях SNU-5 и MKN-45 (фиг. 1 и 2).

[0361] Соединение 5, синергизированное с AZD9291 в клетках HCC827

[0362] Клеточная линия рака легких HCC827 имеет эндогенную делецию экзона 19 EGFR с избыточной экспрессией MET. Ингибитор EGFR AZD9291 показал IC_{50} 5 нМ, однако с максимальным ингибированием E_{max} 47% в анализе пролиферации клеток. Селективный ингибитор MET капматиниб не активен в анализе пролиферации клеток HCC827. Комбинация AZD9291 с капматинибом показала эффект, аналогичный только AZD9291, с IC_{50} 5 нМ и E_{max} 48%. Соединение 5, двойной ингибитор MET/SRC показало IC_{50} 3000 нМ в анализе пролиферации клеток HCC827. Сильная синергическая активность наблюдалась в комбинации AZD9291 с Соединением 5 с IC_{50} 2 нМ и E_{max} 71% в анализе пролиферации клеток HCC827. Результаты приведены на Фиг. 3. Соединение 5 синергично с AZD9291 для апоптоза в клеточной линии HCC827, как показано на Фиг. 4.

[0363] Оценка ингибирования миграции Соединением 5

[0364] Соединение 5 ингибировало миграцию клеток MKN-45 или HCC827 после обработки в течение 36-48 ч в анализах заживления ран, тогда как селективный ингибитор MET капматиниб ингибировал только миграцию клеток MKN-45 и оказывал минимальное влияние на клетки HCC827. Результаты представлены на Фиг. 5 и 6.

[0365] Исследования in-vivo

[0366] Противоопухолевая эффективность Соединения 5 в ксенотрансплантатных моделях опухоли

[0367] Противоопухолевую эффективность Соединения 5 оценивали на нескольких ксенотрансплантатных моделях опухоли, представляющих популяции рака, в которых нарушена регуляция MET.

[0368] Модель аденокарциномы желудка MKN-45

[0369] Амплификация гена Met в клетках MKN-45 лежит в основе молекулярного механизма роста опухоли. Бестимусным мышам с опухолями MKN-45 (при среднем размере опухоли 210 мм³) вводили перорально ДВАЖДЫ В СУТКИ Соединение 5 в течение двенадцати дней (фиг. 7). Контрольной группе мышей давали только носитель. Объем опухоли (TMV) измеряли штангенциркулем в указанные дни, и он представлен

как среднее значение $\pm$ СОЗ на Фиг. 7. Средние значения TMV значительно ниже в обработанных группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что было определено с помощью двустороннего повторного анализа ANOVA с последующим послеоперационным анализом. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали как $100\% * \{1 - [(TMV \text{ обработанна в последний день лечения} - TMV_{\text{Treated}} \text{ в первый день лечения}) / (TMV_{\text{Control}} \text{ в последний день лечения} - TMV_{\text{Control}} \text{ в первый день лечения})]\}$, когда $TMV_{\text{Treated}} \text{ Last День лечения} \geq TMV_{\text{Treated}} \text{ Первый день лечения}$. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали как $100\% * \{1 - [(TMV \text{ группа лечения, последний день лечения} - TMV \text{ группа лечения, первый день лечения}) / (TMV \text{ контрольная группа, последний день лечения} - TMV \text{ контрольная группа, первый день лечения})]\}$ когда $TMV \text{ группа лечения, последний день лечения} \geq TMV \text{ группа лечения, первый день лечения}$. В случае $TMV \text{ группа лечения, последний день лечения} < TMV \text{ группа лечения, первый день лечения}$. Регрессию опухоли (REG) рассчитывали как $100\% * (1 - TMV \text{ группа лечения, последний день лечения} / TMV \text{ группа лечения, первый день лечения})$. В этом исследовании Соединение 5 продемонстрировало способность ингибировать рост опухоли на 47% в дозе 3 мг/кг, дважды в сутки. При дозировании 10 мг/кг, дважды в сутки и 30 мг/кг, дважды в сутки обработка Соединением 5 приводила к регрессии опухоли 6% и 44% соответственно. Размер опухоли был уменьшен у 5 из 10 мышей, получавших соединение 5 в дозе 10 мг/кг, дважды в сутки, и у 9 из 10 мышей, получавших соединение 5 в дозе 30 мг/кг. Массу тела мышей измеряли в назначенные дни мышей, как показано на Фиг. 8.

[0370] Ингибирование активности MET в опухолях MKN-45 после перорального введения Соединения 5

[0371] Чтобы оценить влияние Соединения 5 на ингибирование фосфорилирования MET, опухоли MKN-45 собирали через 0,5 ч после пероральной дозы Соединения 5 в дозе 10 мг/кг. Уровень фосфорилирования MET определяли иммуноблоттингом в сочетании с количественным определением сигнала с помощью программного обеспечения Image Studio Digit. Соединение 5 ингибировало фосфорилирование MET до 16% и 13% от контрольного уровня у Tgr-1234 и Tgr-1349 соответственно (Фиг. 9). В другом эксперименте опухоли собирали после многократного введения дозы через 4 ч и 12 ч после последней дозы Соединения 5. Уровень фосфорилирования MET у Tgr-1234 определяли методом ИФА. Соединение 5 ингибировало фосфорилирование MET до 0,2% и 4,0% от контрольного уровня через 4 ч и 12 ч после последней дозы 10 мг/кг лечения Соединением 5; Соединение 5 ингибировало фосфорилирование MET до 12,7% и 33,1%

от контрольного уровня через 4 ч и 12 ч после последней дозы 10 мг/кг обработки Соединением 5 (фиг.10).

[0372] Ксенотрасплантантная модель LU2503 из образца, полученного от пациента (PDX), модель NSCLC

[0373] LU2503 представляет собой модель PDX из образца, полученного от пациента с NSCLC, и несущую амплификацию гена и пропускающую мутацию гена Met в экзоне 14. Лечение мышей с опухолями LU2503 Соединением 5 в дозе 15 мг/кг, дважды в сутки в течение 13 дней приводило к 85% регрессии опухоли, тогда как опухоли выросли с 189 мм³ до 2032 мм³ в группе, получавшей носитель (Фиг. 11. Потери массы тела не наблюдалось после 21 дня лечения дважды в сутки Соединением 5 в дозе 15 мг/кг (Фиг. 12).

[0374] Ингибирование роста опухолей Ba/F3 ETV6-CSF1R

[0375] В модели опухоли ксенотрансплантата Ba/F3 ETV6-CSF1R рост опухоли предположительно зависит от экзопической активности CSF1R. Мышам SCID/Beige с опухолями Ba/F3 ETV6-CSF1R со средним размером опухоли ~ 180 мм³) вводили перорально дважды в сутки Соединением 5 в течение 10 дней (Фиг. 13. Контрольной группе мышей давали только носитель. Объем опухоли (TMV) измеряли штангенциркулем в указанные дни, и он представлен как среднее значение $\pm$ CO₂ на Фиг. 12. Средние значения TMV значительно ниже в обработанных группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что было определено с помощью двустороннего повторного анализа ANOVA с последующим послеоперационным анализом. Соединение 5 продемонстрировало способность ингибировать рост опухоли на 44% и 67% в дозе 5 мг/кг, дважды в сутки и 15 мг/кг, дважды в сутки, соответственно. Массу тела мышей измеряли в назначенные дни мышей, как показано на Фиг. 14.

[0376] Оценка маркера PD при использовании Соединения 5 на модели подкожной сингенной опухоли мыши MC38

[0377] Противоопухолевые эффекты Соединения 5 на сингенные опухоли MC38 анализировали по объему опухоли. Средний объем опухоли контрольной группы носителя (G1) на 7-й день составлял $696,3 \pm 299,7$, в то время как группа, обработанная

соединением 5 (G2), составляла $473,5 \pm 170,4$ мм³. На 11-й день средний объем опухолей G1 и G2 составил $1142,6 \pm 290,0$ и $610,4 \pm 151,8$ мм³ соответственно. На 11-й день объем опухоли показал статистически значимое различие между группами лечения с $p < 0,006$, тогда как на 7-й день разница не была статистически значимой. Процентное изменение объема опухоли показано на фиг. 15. У мышей, получавших соединение 5 в дозе 15 мг/кг в течение 7 или 11 дней, потери массы тела и явных отклонений от нормы не наблюдалось, как показано на Фиг. 16.

[0378] FACS-анализ опухолей проводили на 7 и 11 день для иммунных клеток, ассоциированных с опухолью, включая подтипы, ассоциированные с опухолью (TAM) и TAM (M1 и M2), клетки подавления миелоидного происхождения (MDSC), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL, т.е. CD8 +). Т-клетки), CD4 + Т-клетки и регуляторные Т-клетки (Treg). Данные показаны на ФИГ. 17 и 18. На 7-й день не было статистически значимых изменений в популяциях TAM, M1, M2, MDSC, CTL, CD4 + Т-клеток или Treg в опухолево-ассоциированных лейкоцитах (CD45 + популяции) между контрольной и обработанной Соединением 5 группами, хотя есть тенденция к снижению TAM-клеток у мышей, получавших соединение 5. Однако на 11-й день в группе, получавшей соединение 5, наблюдалось статистически значимое снижение TAM в общей популяции опухолевых лейкоцитов по сравнению с контрольной группой, с одновременным увеличением популяций MDSC. Дальнейший анализ субпопуляции TAM выявил увеличение M1 TAM и уменьшение M2 TAM в общей популяции опухолевых лейкоцитов в опухолях в группе, получавшей соединение 5, по сравнению с контрольной группой. В то же время, тенденция увеличения клеток CTL в общей популяции лейкоцитов опухоли и статистически значимое увеличение CTL в популяции CD3+ лимфоцитов наблюдались в группе, получавшей Соединение 5, по сравнению с контрольной группой, при этом статистически значимых изменений не обнаружено. в CD4+ Т-клетках или клетках Тобыч.

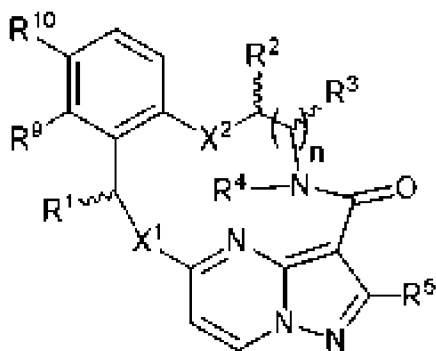
[0379] Исследование эффективности комбинации соединения 5с антителом К PD-1 in vivo на сингенной модели MC38

[0380] Противоопухолевые эффекты соединения 5 в сочетании с антителом к PD-1 на сингенные опухоли MC38 анализировали по объему опухоли. Средний объем опухоли контрольной группы носителя (G1) на 20 день составлял $1938,58 \pm 729,41$, в группе, обработанной Соединением 5 (G2), составлял $1220,03 \pm 521,39$ мм³, в группе, обработанной антителами к PD-1 составлял $821,24 \pm 767,16$, и Соединением 5 плюс

антитела к PD-1 составил $515,63 \pm 350,47$. На 20-й день наблюдали противоопухолевый синергизм при сравнении комбинированной группы с группами, обработанными Соединением 5 или антителом к PD-1, отдельно. У мышей, обработанных соединением 5 и/или антителом к PD-1, не наблюдалось потери массы тела и явных нарушений. Данные представлены на ФИГ. 19 и 20.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^1 и X^2 независимо представляют собой $-CR^6R^7-$, S, S(O), S(O)₂, O или N(R⁸);

R^1 представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₁₀ арил, C(O)OR⁸ или C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

каждый R² и R³ независимо представляют собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C(O)OR⁸ или C(O)NR⁸R⁹; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил и C₆-C₁₀ арил независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NHC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHS(O)(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил),

-N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом; или R² и R³, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, необязательно образуют C₅-C₇ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил; или R² и R⁴, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 5-7-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

R⁵ представляет собой H или -NR⁶R⁷;

каждый R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила и C₃-C₆ циклоалкила; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле и C₃-C₆ циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, фтором, хлором, бромом, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₇ циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C₆-C₁₀ арилом, 5-7-членным гетероарилом, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) или C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

R⁹ представляет собой H, фтор, хлор, бром, -CN, -CF₃, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂;

R¹⁰ представляет собой H, фтор, хлор или бром; и

n равно 1 или 2;

при условии, что если R⁵ представляет собой H, R⁹ выбран из группы, состоящей из -CN, -CF₃, CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкила, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой H.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой -CN.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ представляет собой F.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵

представляет собой $-NR^6R^7$.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^7 представляют собой H.

7. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой $-CN$.

8. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой $-CN$.

9. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой фтор.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой $N(R^8)$.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, где каждый атом водорода независимо необязательно замещен фтором, хлором, бромом, $-OH$, CN , $-OC_1$ - C_6 алкилом, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_7 циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, C_6 - C_{10} арилом, 5-7-членным гетероарилом, $-CO_2H$, $C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил) или $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$.

12. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой этил, пропил, изопропил или метилциклопропил.

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 представляет собой O.

14. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $C(O)OR^7$ или $C(O)NR^7R^8$; причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHC_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NHC_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHC(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, CO_2H , $-C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-SC_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)C_1$ - C_6 алкил, $-S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом, и R^3 представляет собой H.

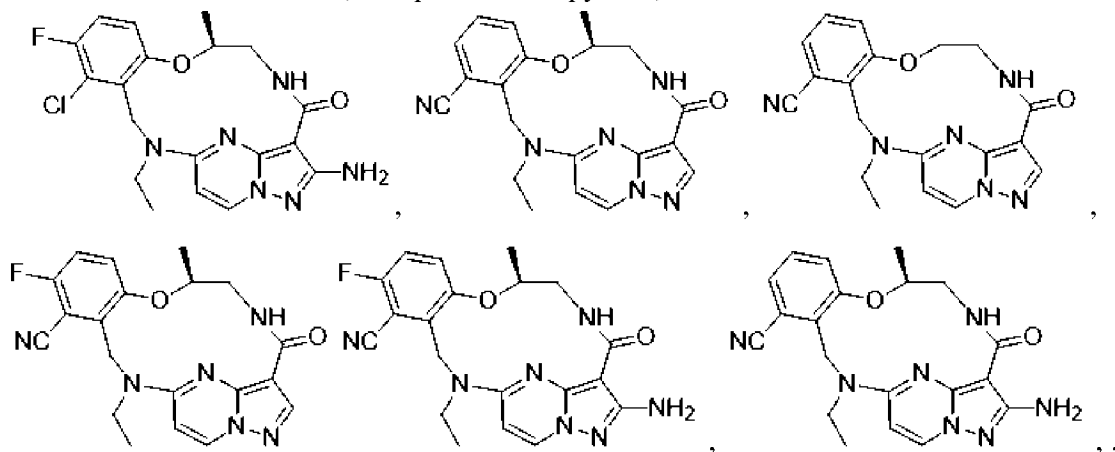
15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой C₁-C₆ алкил.

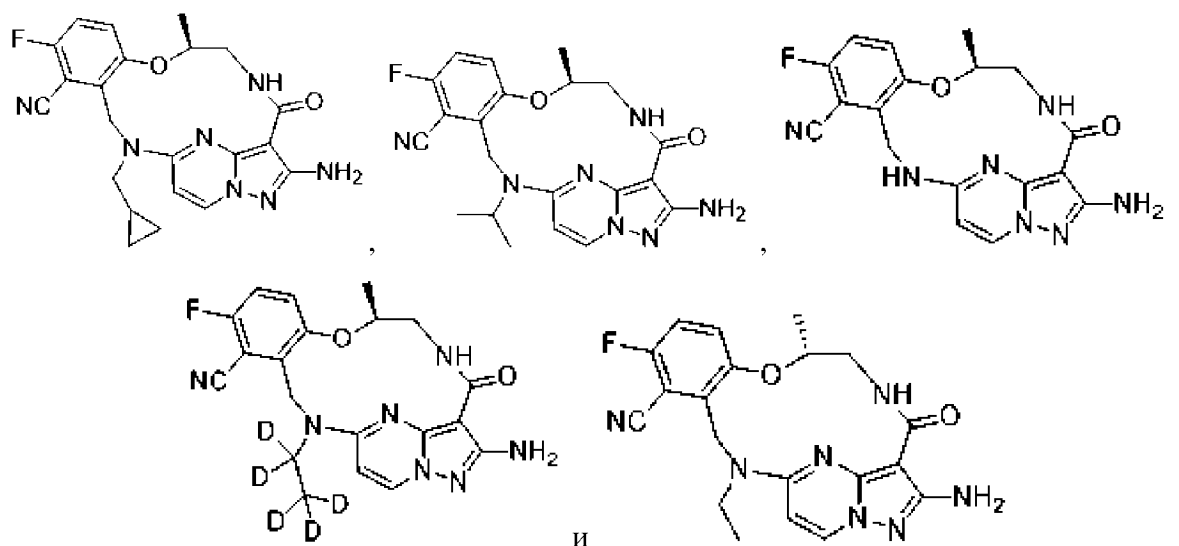
16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой метил.

17. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, $C(O)OR^7$ или $C(O)NR^7R^8$; где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле и C_6-C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1-C_6$ алкилом, NH $_2$, -NH(C $_1-C_6$ алкил), -N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -NHC(O)C $_1-C_6$ алкилом, -N(C $_1-C_6$ алкил)C(O)C $_1-C_6$ алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NHC $_1-C_6$ алкилом, -N(C $_1-C_6$ алкил)C(O)NH $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)C(O)NHC $_1-C_6$ алкилом, -NHC(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)C(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, NHC(O)OC $_1-C_6$ алкилом, -N(C $_1-C_6$ алкил)C(O)OC $_1-C_6$ алкилом, -NHS(O)(C $_1-C_6$ алкил), -NHS(O) $_2$ (C $_1-C_6$ алкил), -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O)(C $_1-C_6$ алкил), -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O) $_2$ (C $_1-C_6$ алкил), -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O)NH $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O)NH(C $_1-C_6$ алкил), -NHS(O) $_2$ NH(C $_1-C_6$ алкил), -NHS(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -NHS(O) $_2$ N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O)NH(C $_1-C_6$ алкил), -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O) $_2$ NH(C $_1-C_6$ алкил), -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -N(C $_1-C_6$ алкил)S(O) $_2$ N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, CO $_2$ H, -C(O)OC $_1-C_6$ алкилом, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C $_1-C_6$ алкил), -C(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -SC $_1-C_6$ алкилом, -S(O)C $_1-C_6$ алкилом, -S(O) $_2$ C $_1-C_6$ алкилом, -S(O)NH(C $_1-C_6$ алкил), -S(O) $_2$ NH(C $_1-C_6$ алкил), -S(O)N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -S(O) $_2$ N(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -P(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, -P(O)(C $_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

18. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^3 представляют собой Н.

19. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ.

21. Способ лечения рака у пациента, включающий

а. введение терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-19.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластому или рак головы, и шеи.

24. Способ по любому из пп. 21-23, дополнительно включающий

б. введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что антителом к EGFR является цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

28. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригатиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, НКI 357, лапатиниб, осимертиниб, накотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически

приемлемую соль.

30. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дополнительное противораковое средство представляет собой гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дополнительное противораковое средство представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ по п. 24, отличающийся тем, что дополнительное противораковое средство представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака у пациента.

34. Соединение по п. 33, отличающийся тем, что соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-19.

35. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластому или рак головы, и шеи.

36. Соединение по любому из пп. 33-35 в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

37. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

38. Соединение по п. 36, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

39. Соединение по п. 38, отличающийся тем, что антитело против EGFR представляет собой цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

40. Соединение по п. 36, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

41. Соединение по п. 40, отличающийся тем, что низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригатиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, HKI 357, лапатиниб, осимертиниб, накотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Соединение по п. 36, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Соединение по п. 36, отличающийся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Соединение по п. 36, отличающийся тем, что дополнительное противораковое средство представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Применение соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемой соли, при получении лекарственного средства для применения при лечении рака.

46. Применение по п. 45, отличающийся тем, что соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-19.

47. Применение по п. 45, отличающееся тем, что рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластому или рак головы, и шеи.

48. Применение по любому из пп. 45-47 в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

49. Применение по п. 48, отличающееся тем, что по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

50. Применение по п. 48, отличающееся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

51. Применение по п. 50, отличающееся тем, что антитело против EGFR представляет собой цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

52. Применение по п. 48, отличающееся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

53. Применение по п. 52, отличающееся тем, что низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, НКI 357, лапатиниб, осимертиниб, накотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Применение по п. 48, отличающееся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

55. Применение по п. 48, отличающееся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Применение по п. 48, отличающееся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

57. Композиция, содержащая соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве для применения при лечении рака у пациента.

58. Композиция по п. 57, отличающаяся тем, что соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-20.

59. Композиция по п. 56, отличающаяся тем, что рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластому или рак головы, и шеи.

60. Композиция по любому из пп. 57-59 в сочетании с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

61. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что по меньшей мере один

дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR или его фармацевтически приемлемую соль.

62. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой антитело против EGFR.

63. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что антитело против EGFR представляет собой цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

64. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

65. Композиция по п. 64, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, gefитиниб, HKI 357, лапатиниб, осимертиниб, накотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

66. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой gefитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

67. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

68. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

69. Синергетическая композиция соединения, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, и ингибитор EGFR, причем два компонента вступают в контакт друг с другом в локусе.

70. Синергетическая композиция по п. 69, отличающаяся тем, что соединение, которое ингибирует SRC и MET, и/или CSF1R, имеет формулу по любому из пп. 1-19.

71. Синергетическая композиция по п. 70, отличающаяся тем, что локус представляет собой пациента.

72. Синергетическая композиция по п. 70, отличающаяся тем, что локус представляет собой рак.

73. Синергетическая композиция по п. 72, отличающаяся тем, что рак представляет собой рак желудка, рак толстой кишки, рак почки, рак печени, рак легкого, глиобластома или рак головы, и шеи.

74. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, отличающаяся тем, что ингибитор EGFR представляет собой антитело против EGFR.

75. Синергетическая композиция по п. 74, отличающаяся тем, что антитело против EGFR представляет собой цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб.

76. Синергетическая композиция по любому из пп. 69-73, отличающаяся тем, что ингибитор EGFR представляет собой низкомолекулярный ингибитор EGFR.

77. Синергетическая композиция по п. 76, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ингибитор EGFR представляет собой афатиниб, бригаиниб, канертиниб, дакомитиниб, эрлотиниб, gefитиниб, HKI 357, лапатиниб, осимертиниб,

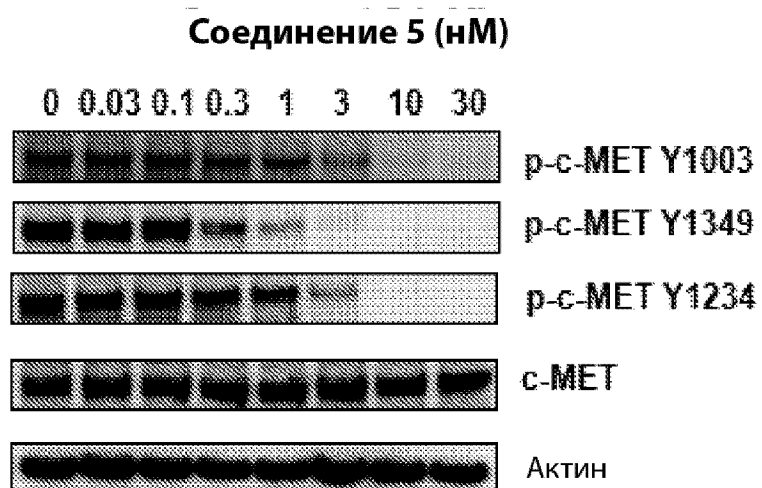
наквотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб, пелитиниб, PF-06747775, роцилетиниб, вандетаниб или его фармацевтически приемлемую соль.

78. Синергетическая композиция по п. 76, отличающаяся тем, что ингибитор EGFR представляет собой гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

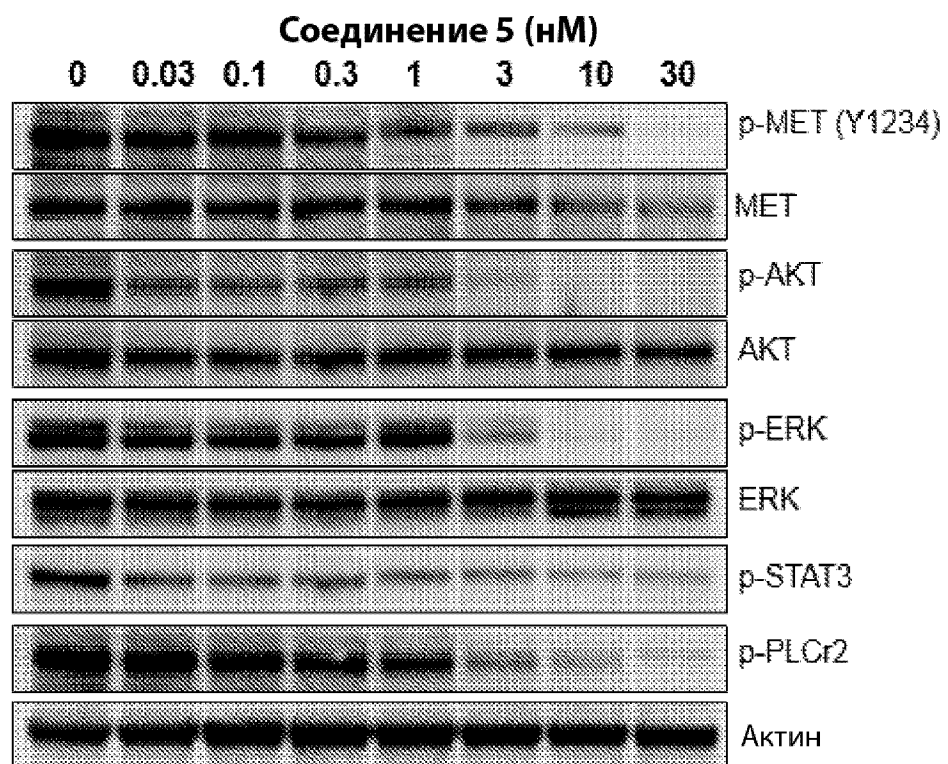
79. Синергетическая композиция по п. 76, отличающаяся тем, что ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

80. Синергетическая композиция по п. 76, отличающаяся тем, что ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

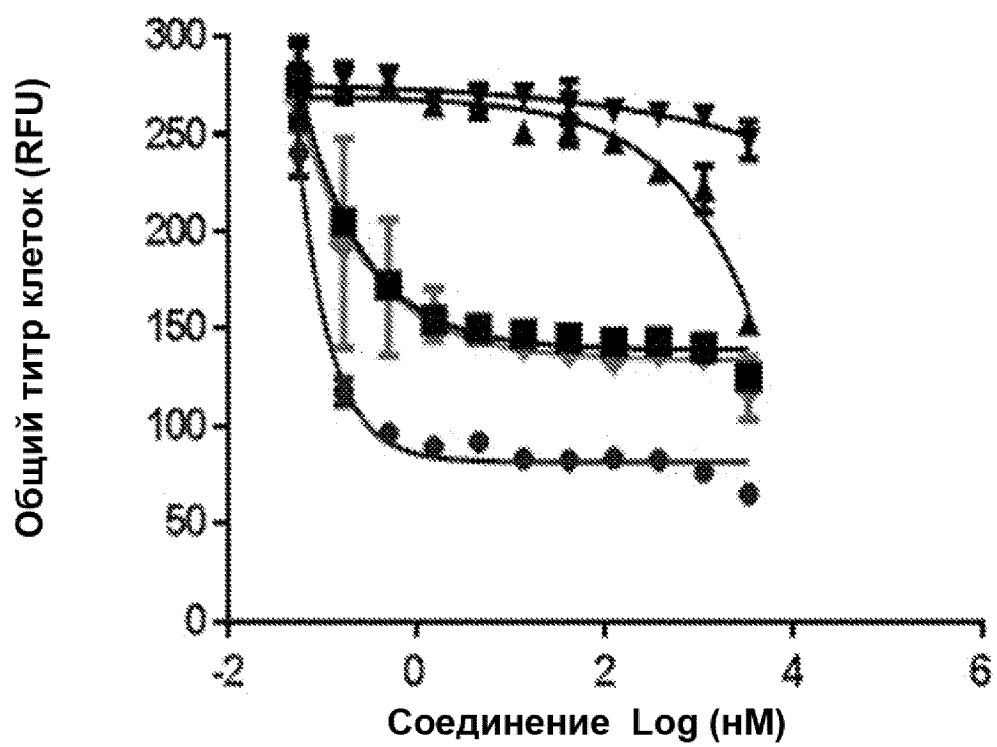
По доверенности



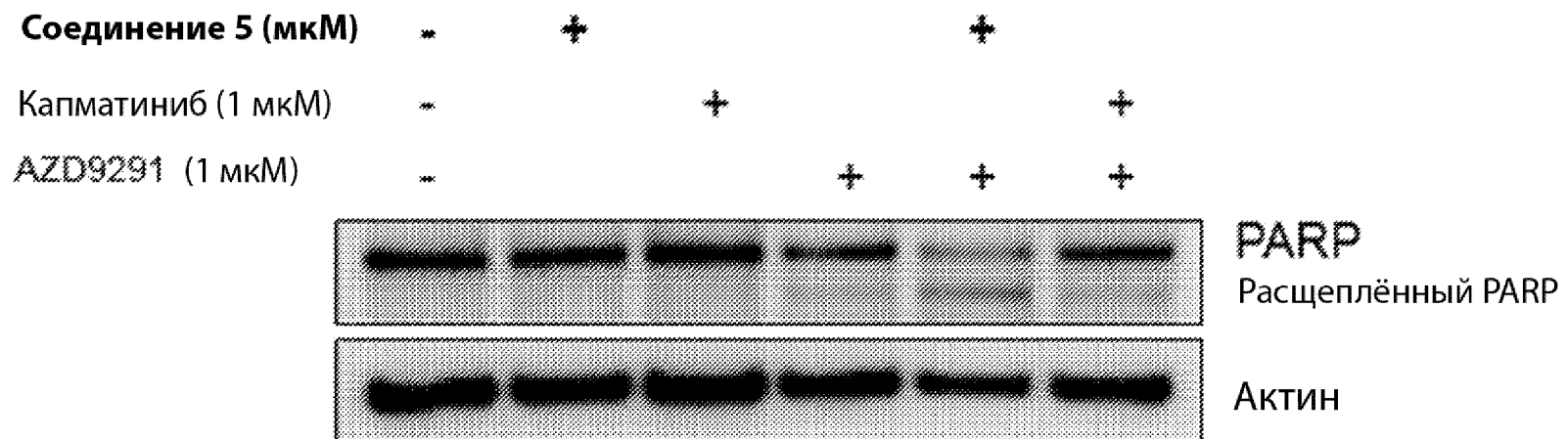
Фиг. 1



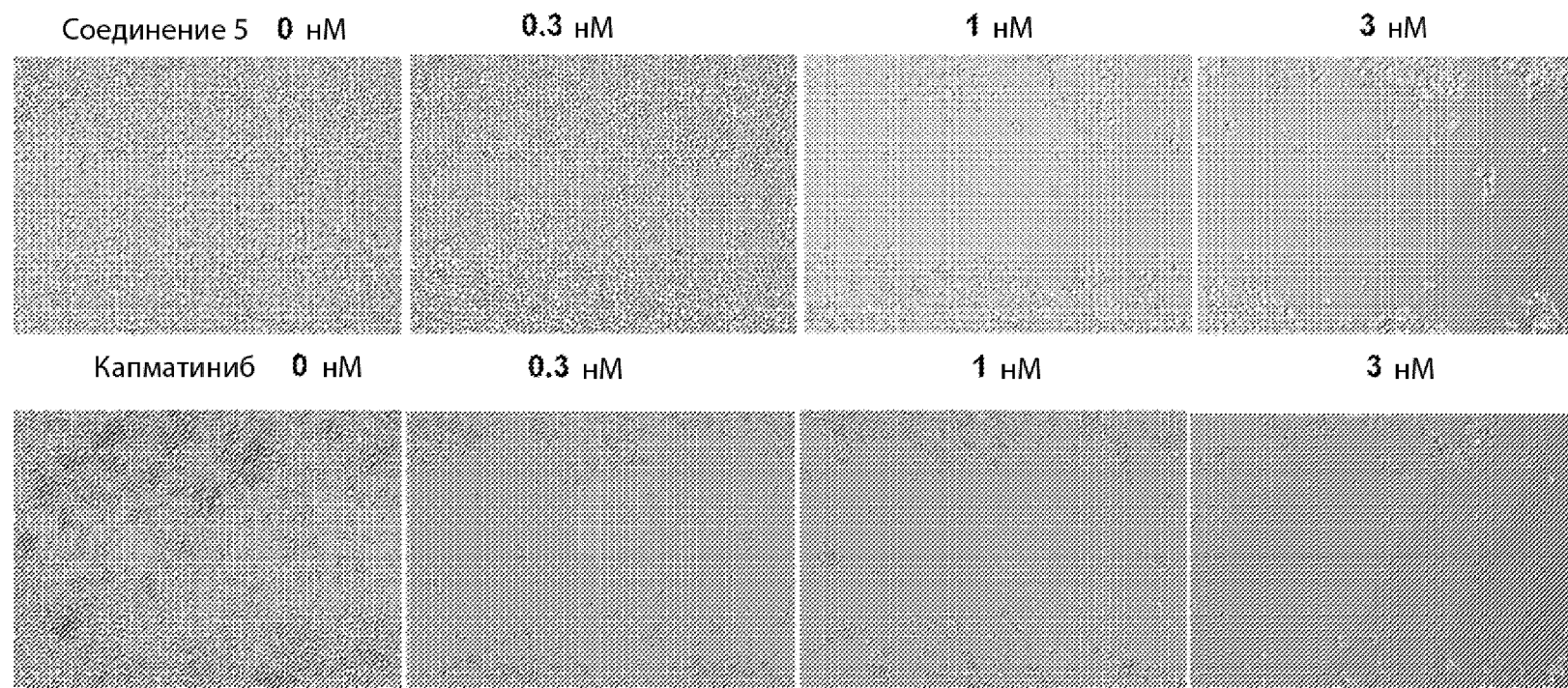
Фиг. 2



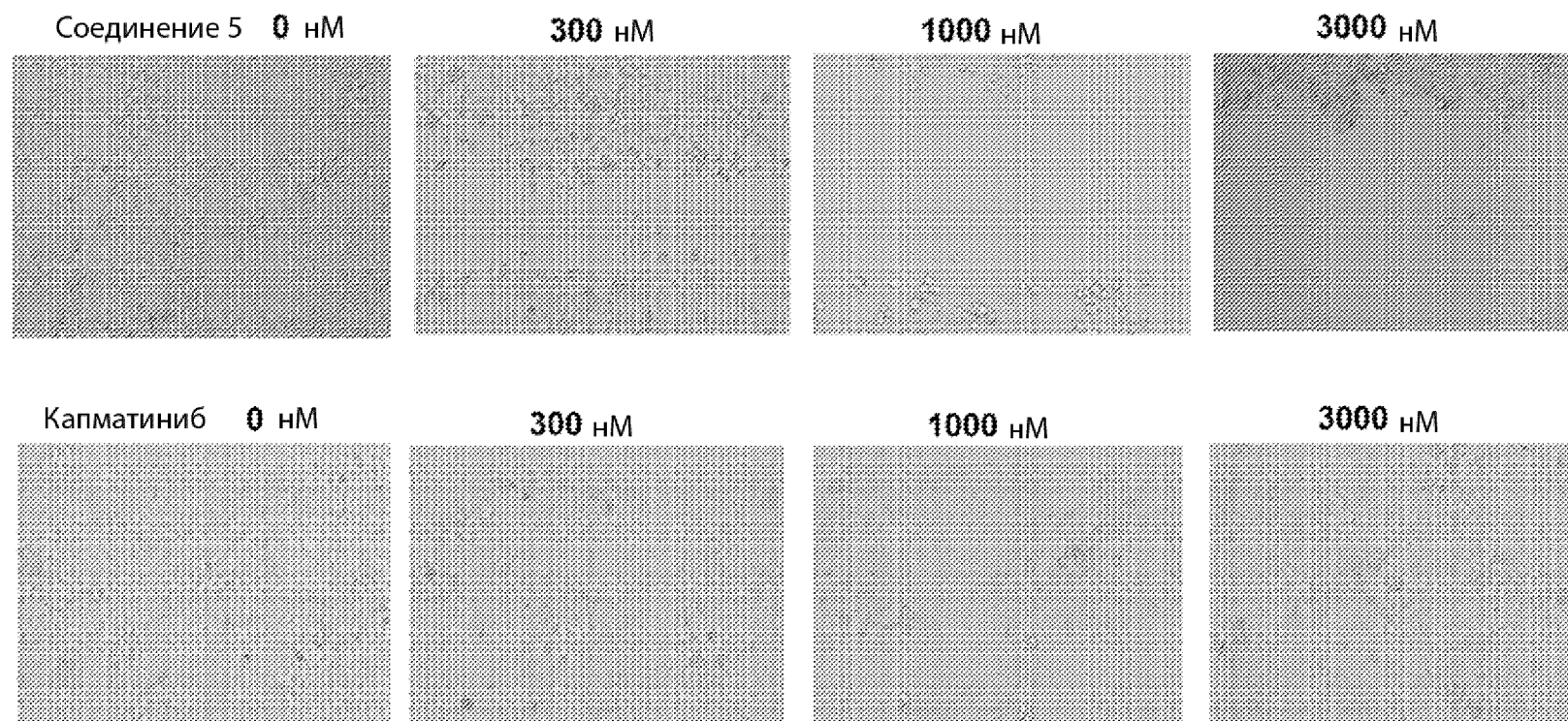
Фиг. 3



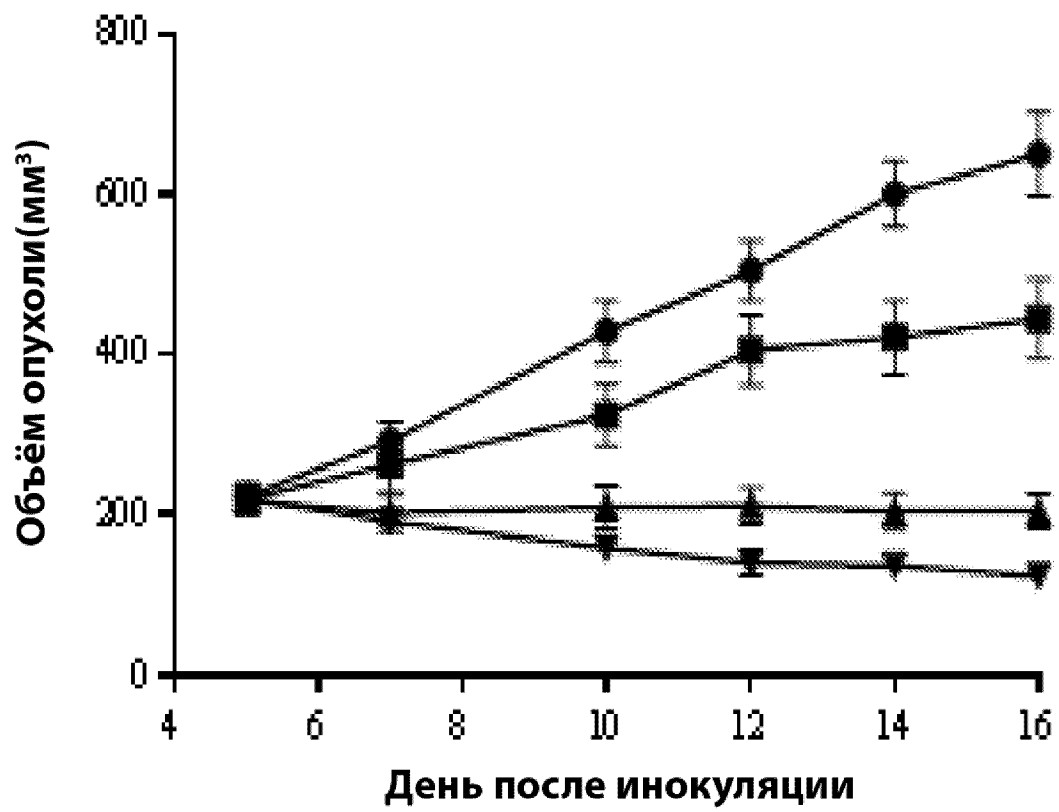
Фиг. 4



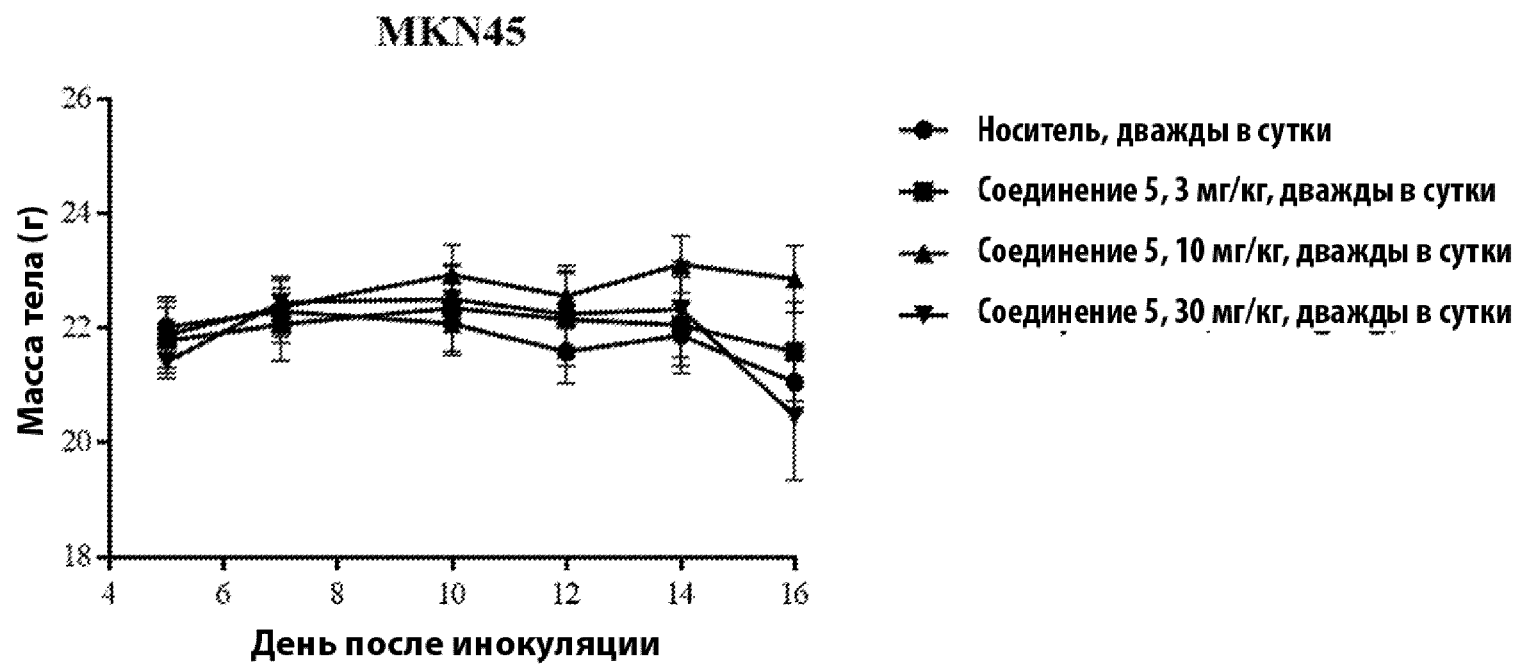
Фиг. 5



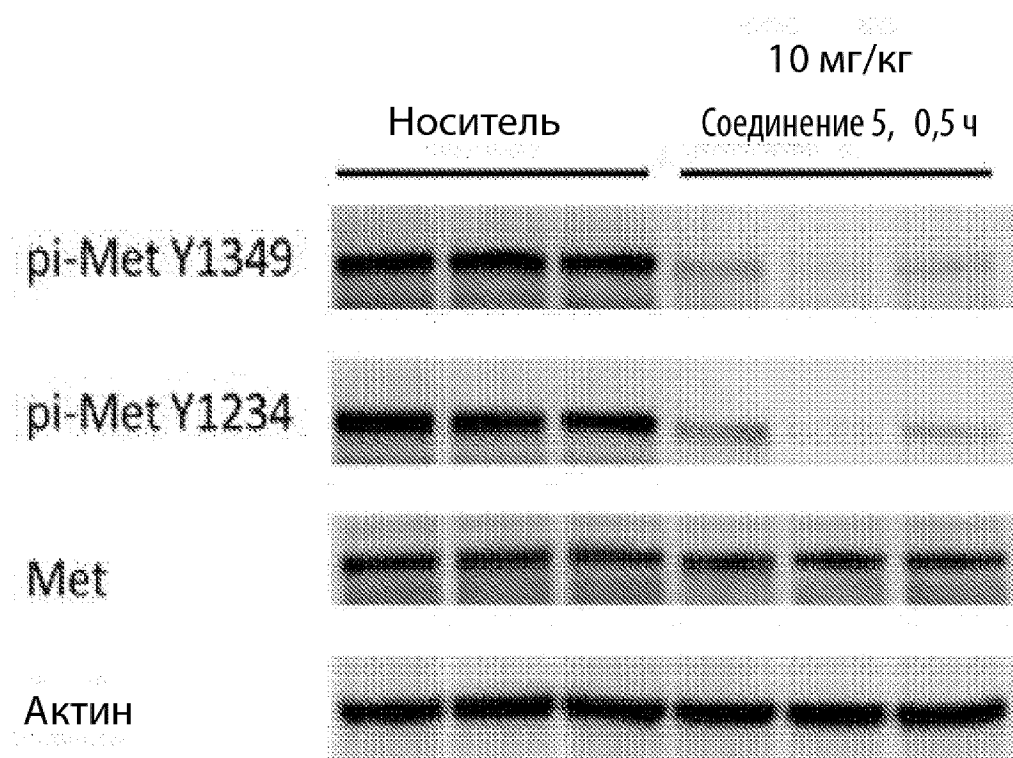
Фиг. 6



Фиг. 7

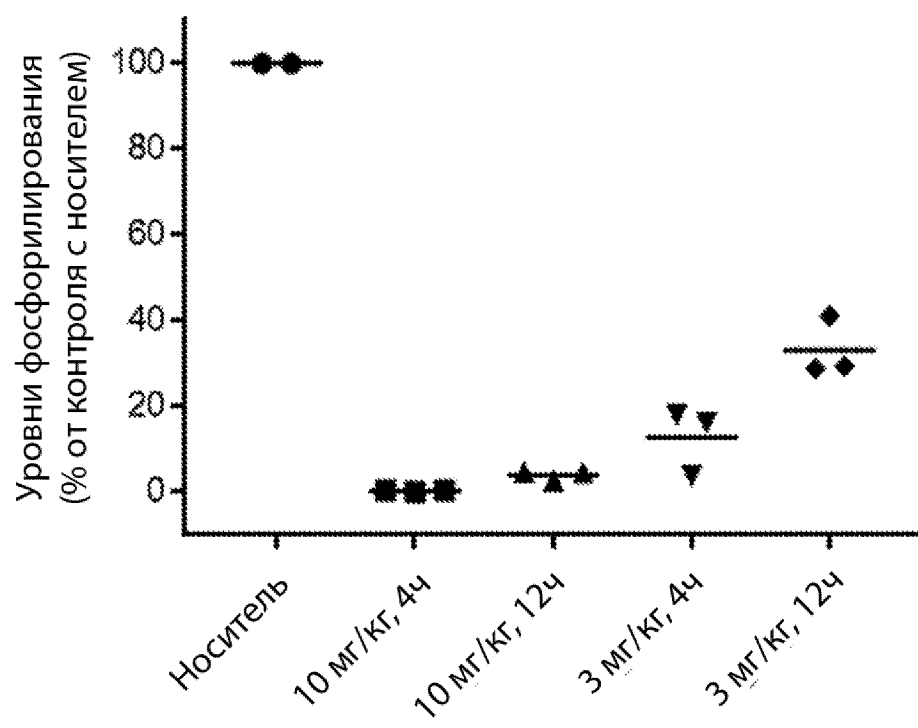


Фиг. 8



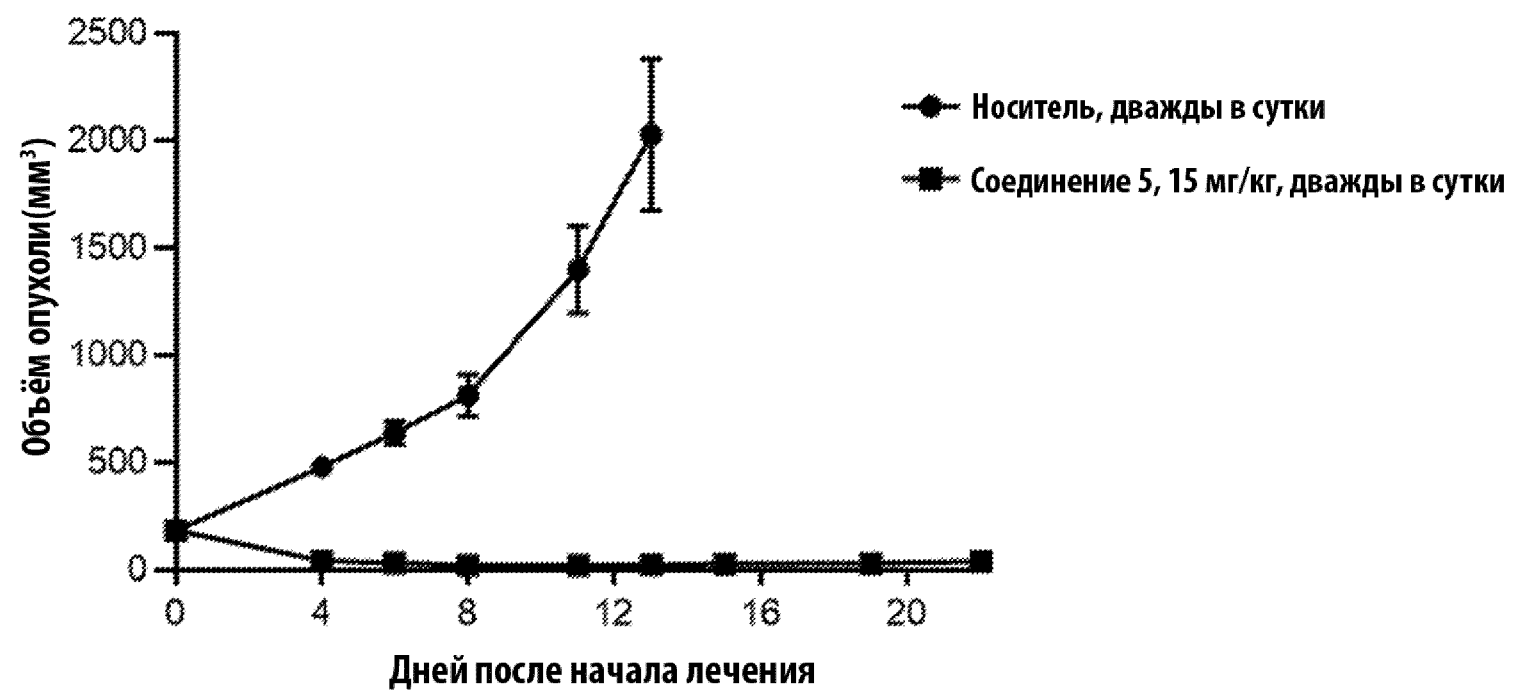
Фиг. 9

**Влияние соединения 5 на уровень фосфорилирования
Met Y1234/1235 в опухолях MKN-45**



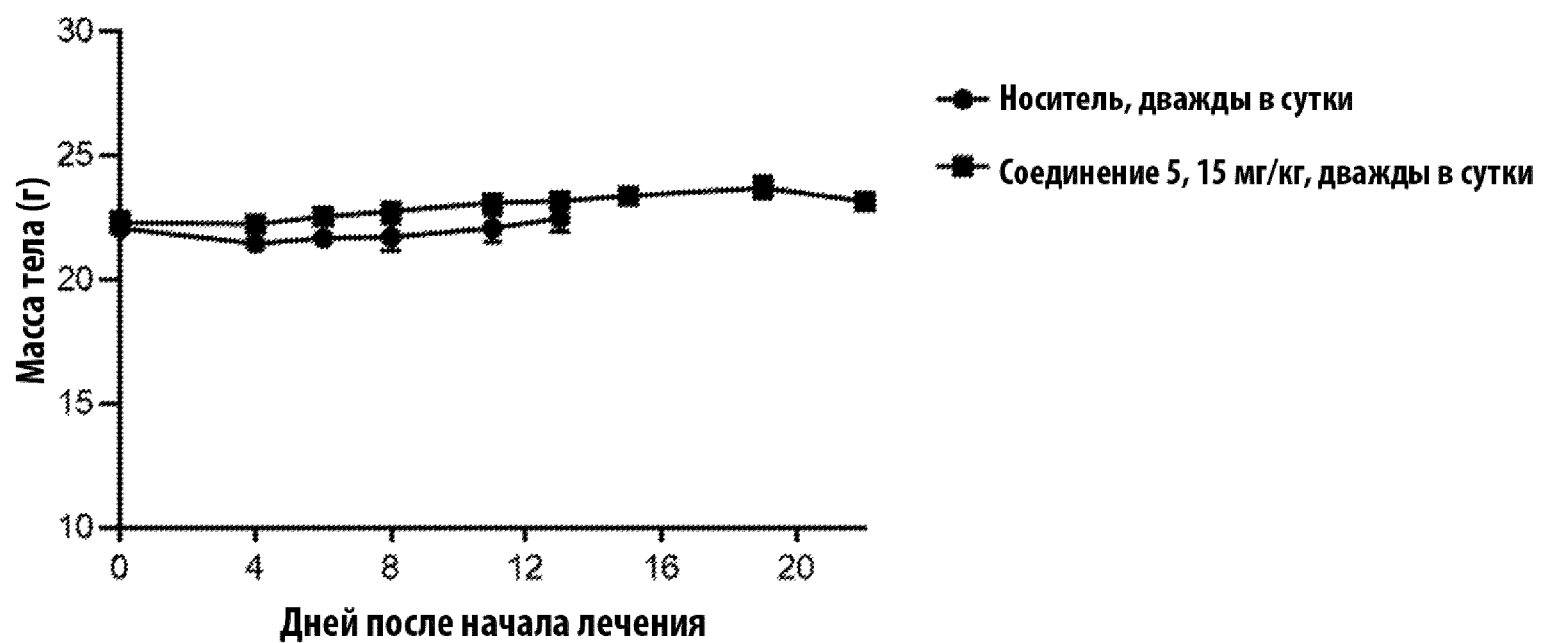
Фиг. 10

**Противоопухолевая активность соединения
5 в опухолях LU2503 PDX**



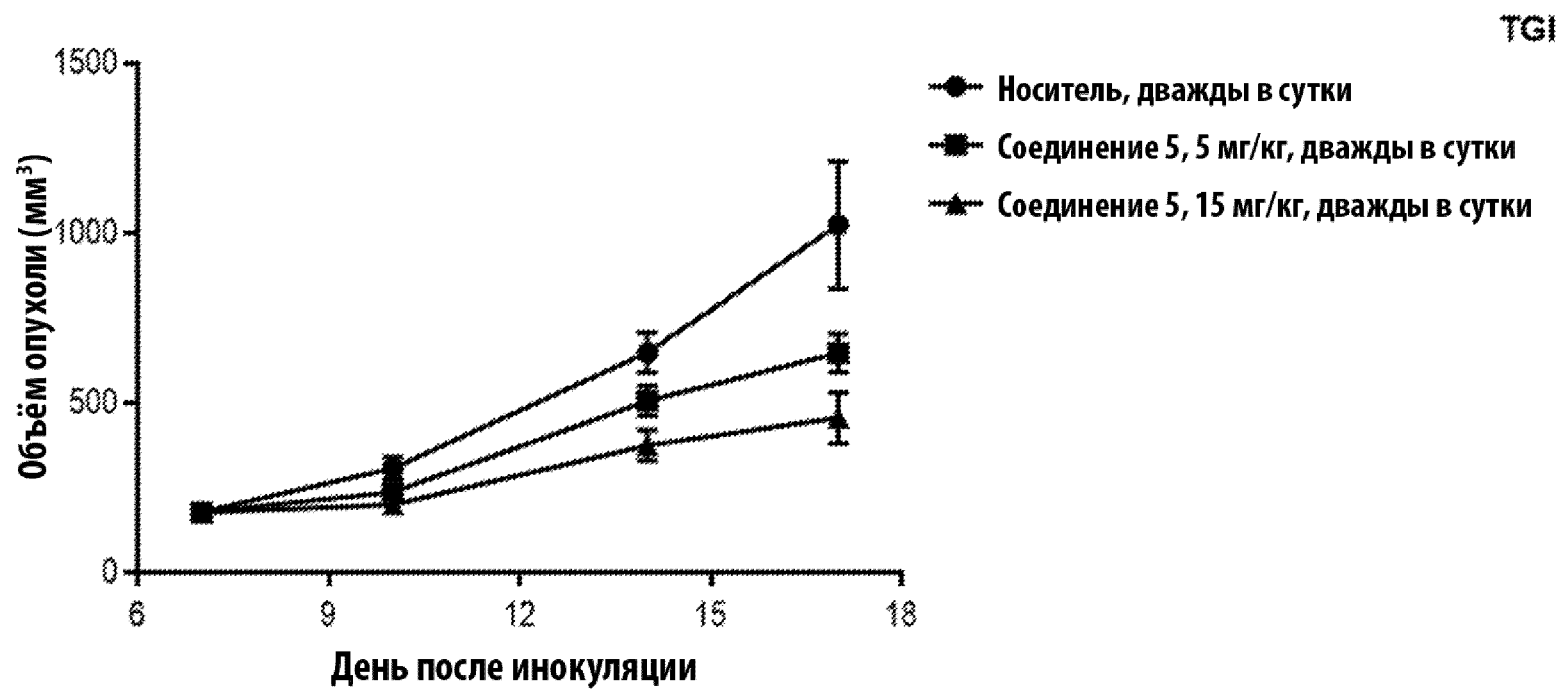
Фиг. 11

**Масса тела мышей с опухолями LU2503 PDX,
принимающих лечение Соединением 5**



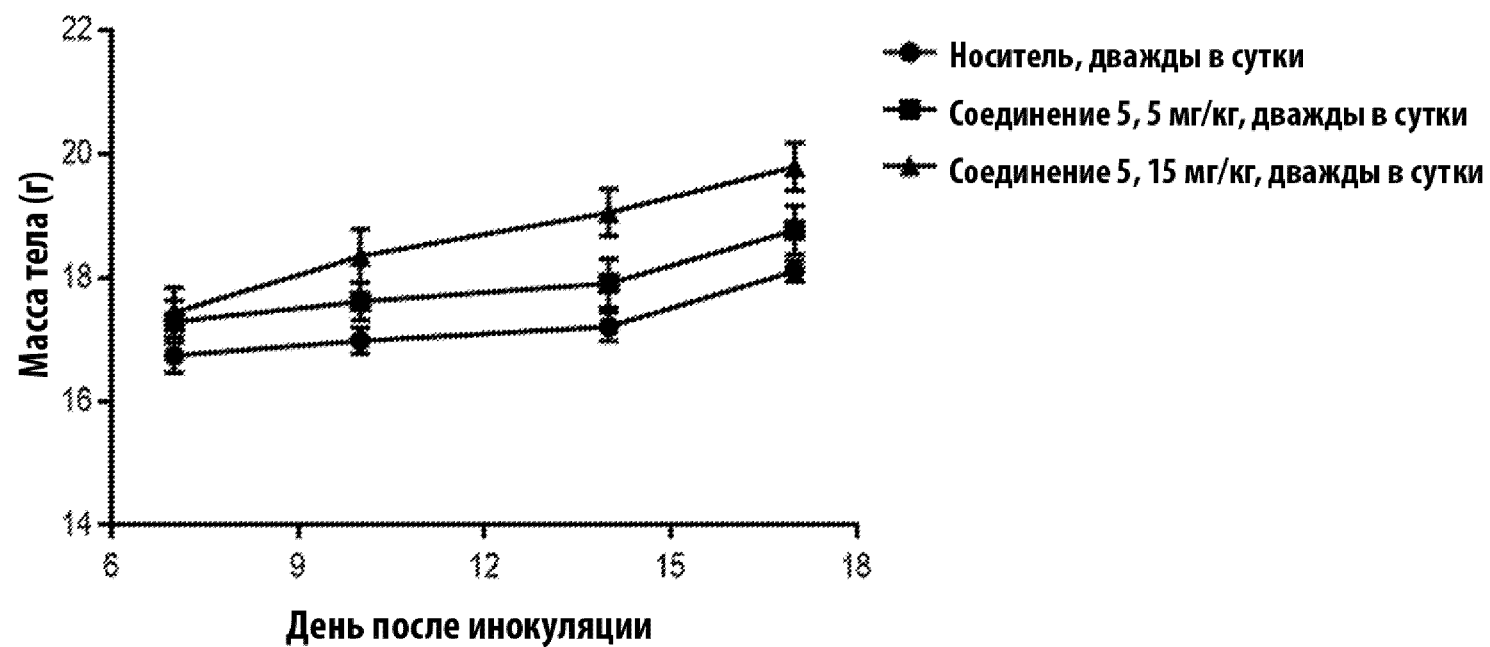
Фиг. 12

**Противоопухолевая активность
Соединения 5 в опухолях BaF3 ETV6-CSF1R**

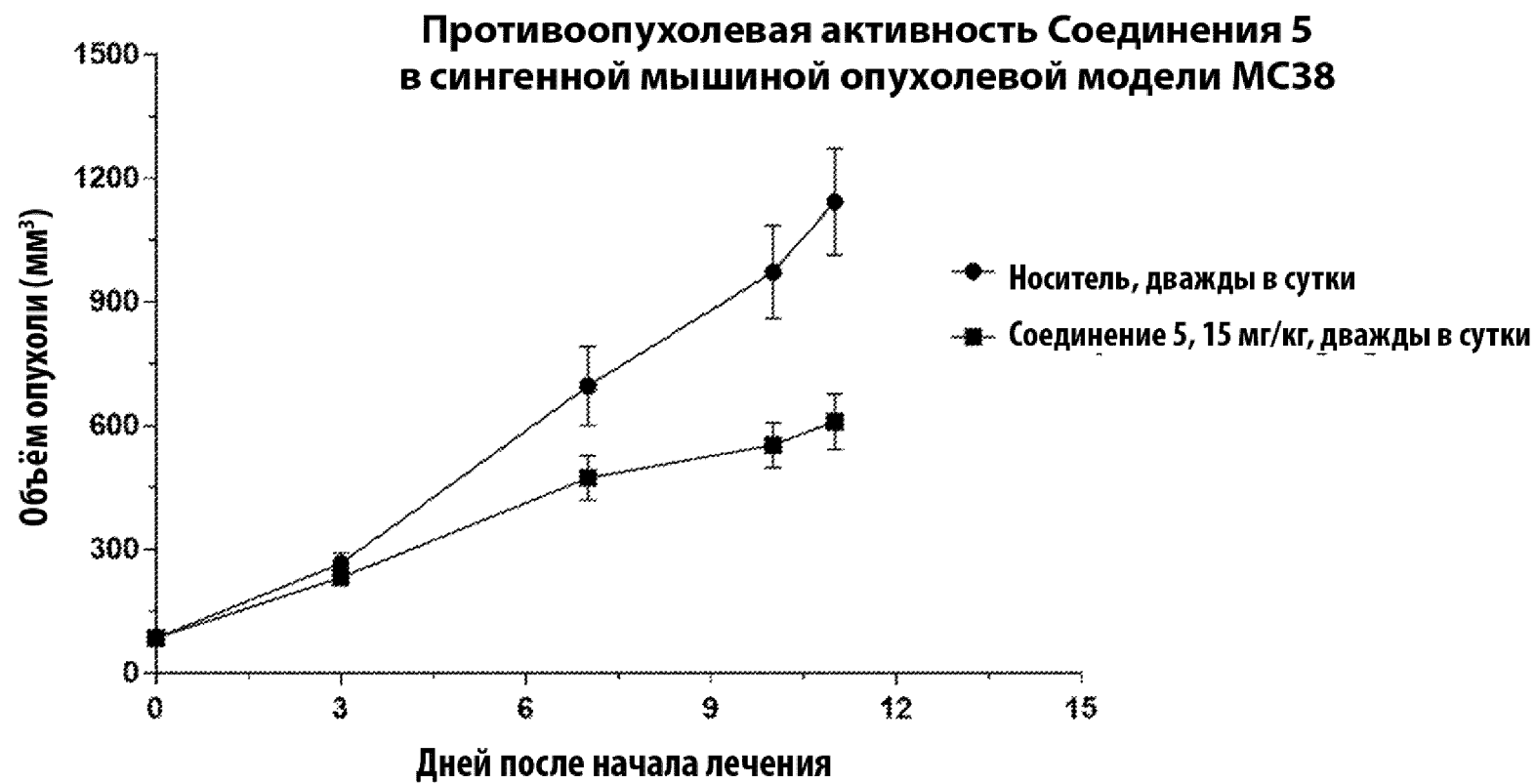


Фиг. 13

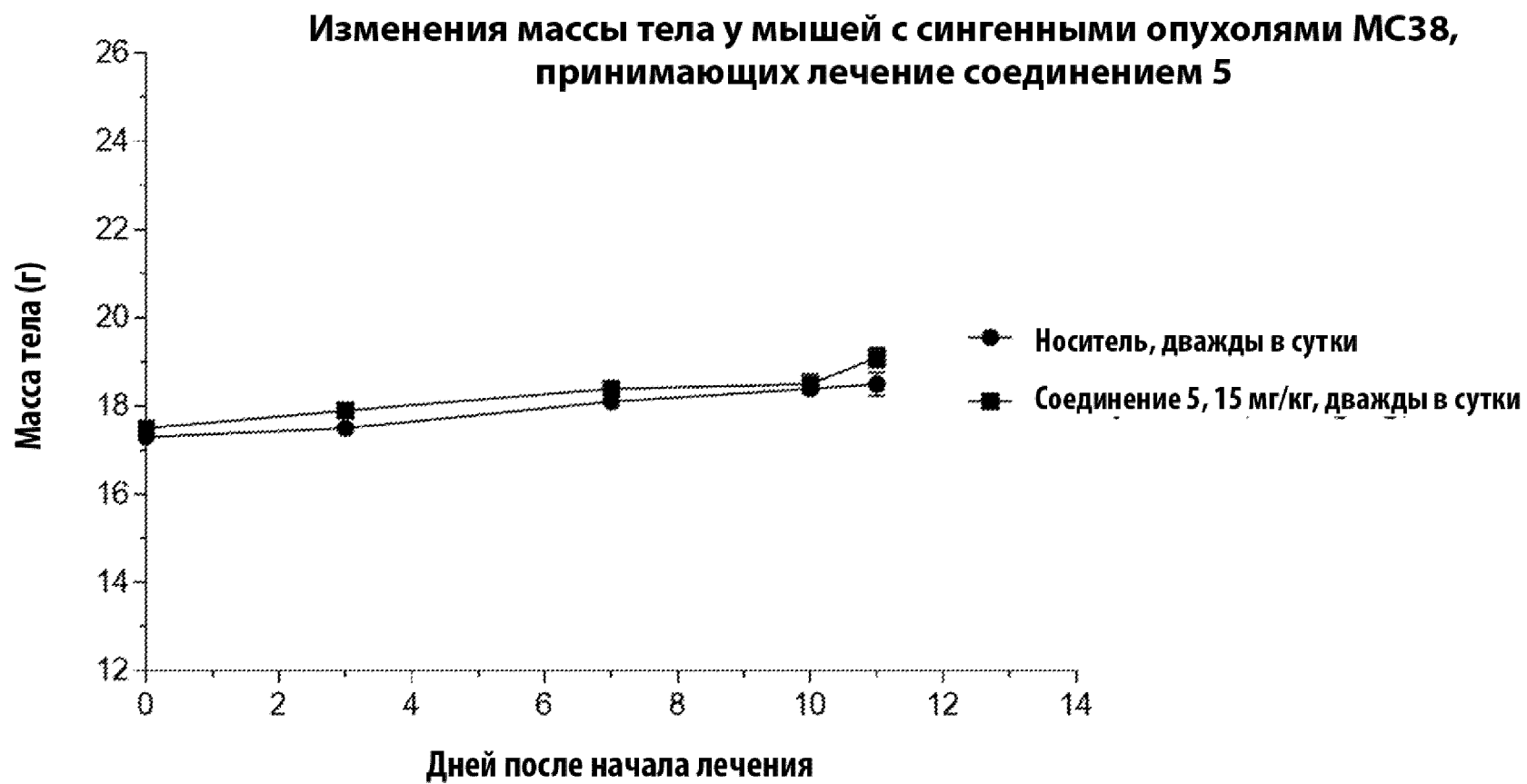
**Изменение массы тела у мышей с опухолями BaF3 ETV6-CSF1R,
принимающих лечение соединением 5**



Фиг. 14

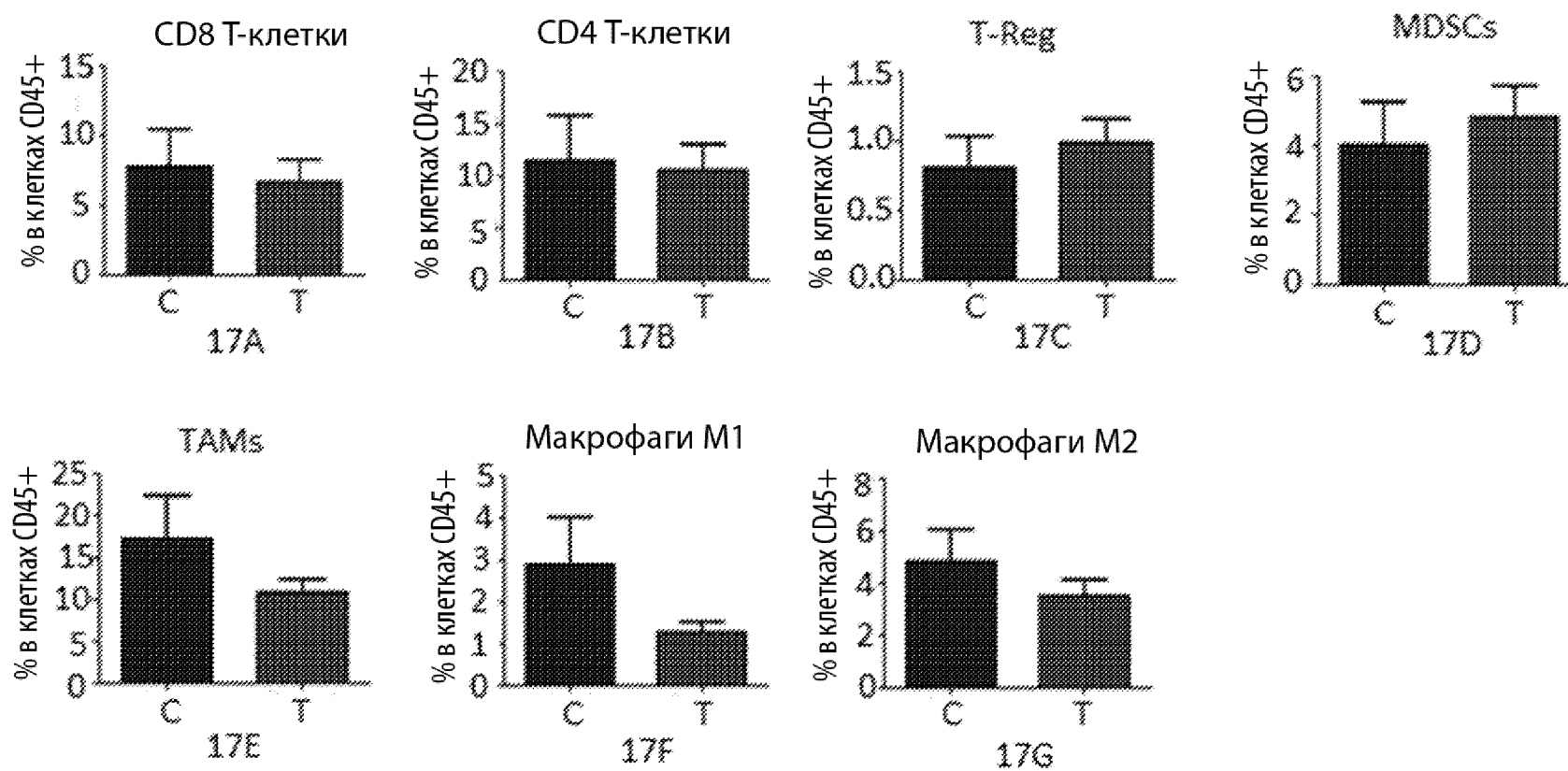


Фиг. 15

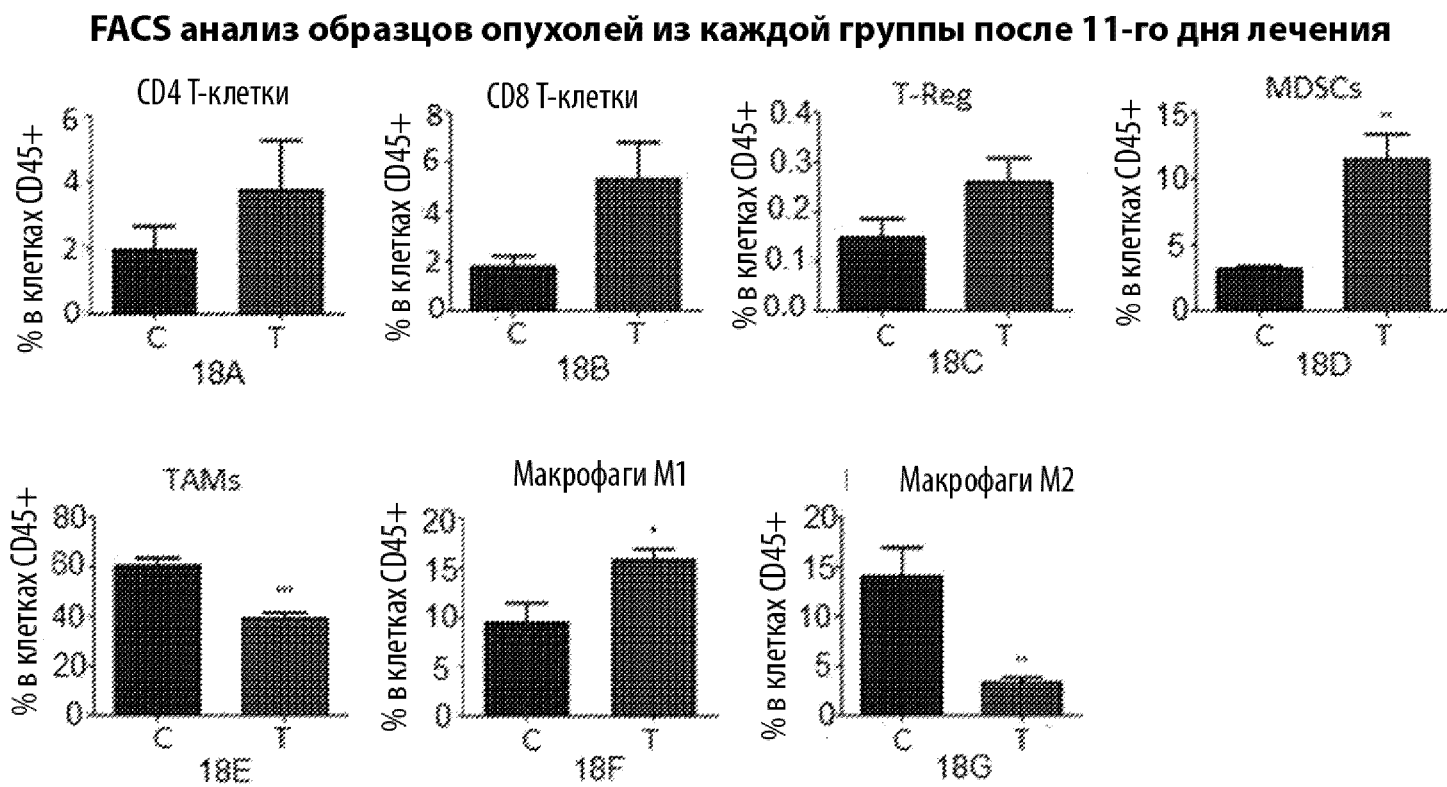


Фиг. 16

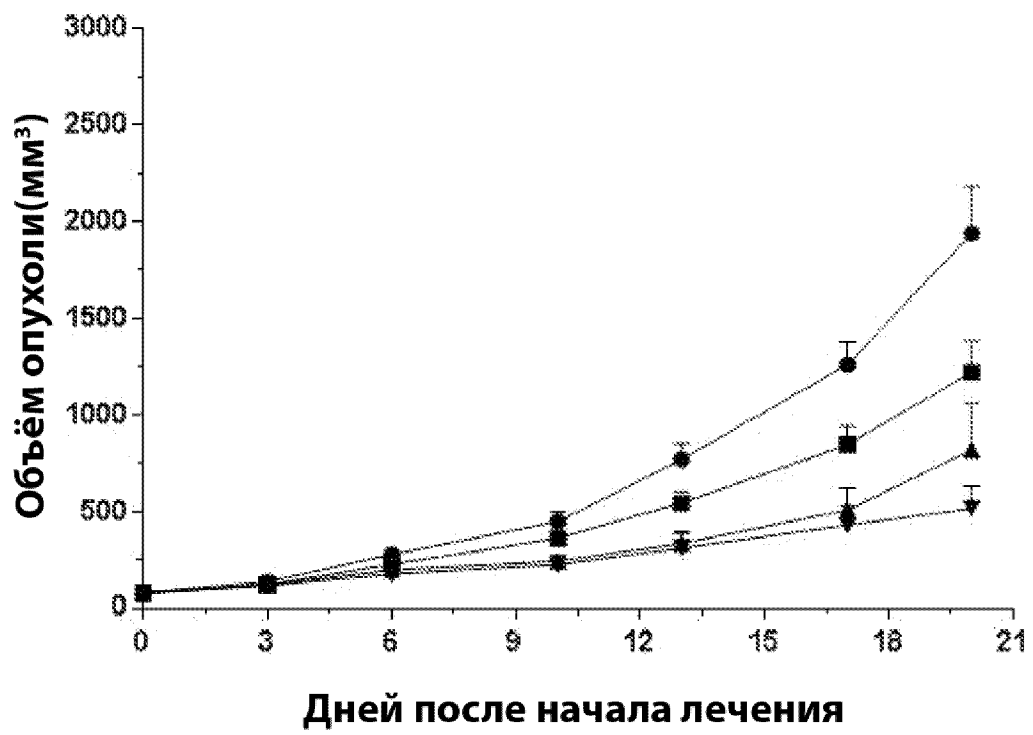
FACS анализ образцов опухолей из каждой группы после 7-го дня лечения



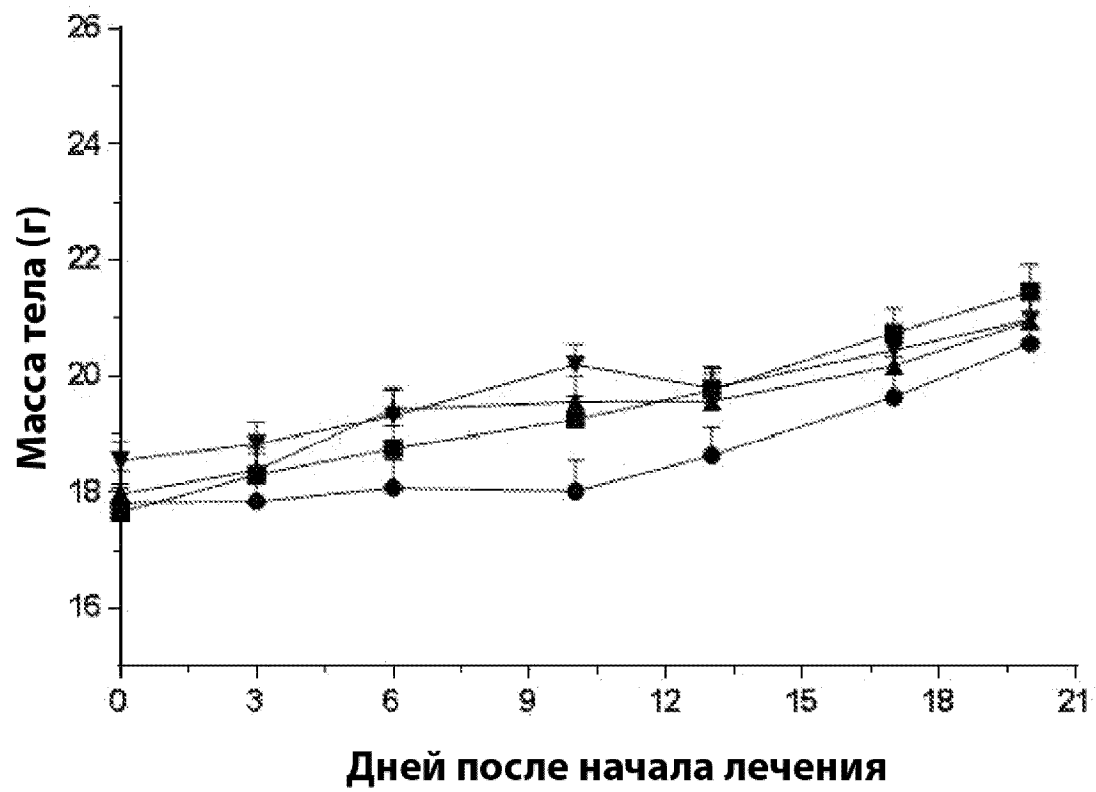
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20