

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040075**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.18

(21) Номер заявки
201991894

(22) Дата подачи заявки
2018.02.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 247/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(54) ПИПЕРИДИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ MNK И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

(31) 62/458,671

(32) 2017.02.14

(33) US

(43) 2020.02.29

(86) PCT/US2018/018022

(87) WO 2018/152117 2018.08.23

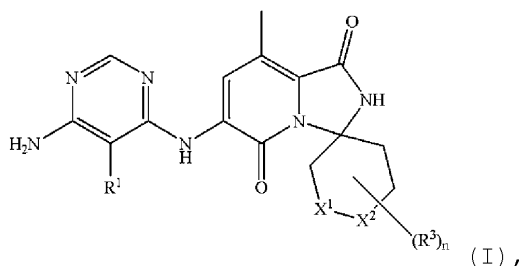
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭФФЕКТОР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Эрнст Джастин Т., Шпренгелер
Пол А., Райх Зигфрид Х, Сперри
Сэмьюэл (US)

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

(56) US-A1-20160317536

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



выбранным из группы, указанной формуле изобретения, или к стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли такого соединения. Также описаны фармацевтически приемлемые композиции соединений формулы (I), а также способы применения соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемых композиций соединений формулы (I) в качестве ингибиторов Mnk, а также терапевтических средств для лечения заболеваний, таких как рак.

B1**040075****040075****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в общем относится к соединениям, обладающим активностью в качестве ингибиторов киназы, взаимодействующей с MAP киназой (Mnk), а также к соответствующим композициям и способам, содержащим или использующим такие соединения. Такие соединения являются полезными в различных терапевтических применениях, включая лечение рака.

Предпосылки создания изобретения

Эукариотический фактор инициации 4E (eIF4E) представляет собой общий фактор трансляции, но он потенциально способен усиливать преимущественно трансляцию мессенджерных РНК (мРНК), которые приводят к продукции белков, ассоциированных со злокачественным новообразованием. Эта селективность может относиться к повышенной потребности в eIF4E и его партнерах по связыванию для трансляции мРНК, содержащих обширную вторичную структуру в их 5'-нетранслируемых областях (5'-UTRs). Эти мРНК включают такие, которые кодируют определенные белки, которые контролируют прогрессирование клеточного цикла и онкогенез. В нормальных клеточных условиях трансляция этих связанных со злокачественными образованиями мРНК подавляется, так как доступность активного eIF4E ограничена; однако их уровни могут увеличиваться при сверхэкспрессии или гиперактивации eIF4E. Повышенные уровни eIF4E были обнаружены во многих типах опухолей и раковых клеточных линиях, включая рак толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, легких, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, лимфомы Ходжкина и нейробластомы.

Считается, что инициация кэп-зависимой трансляции зависит от сборки eIF4F, комплекса факторов инициации, включающего eIF4E, каркасный белок eIF4G и РНК-геликазу eIF4A. Поскольку eIF4E является единственным из этих белков, который непосредственно связывается со структурой кэпа мРНК, он является ключевым фактором для сборки eIF4F на 5' кэпе. Каркасный белок, eIF4G, также рекрутирует рибосомную субъединицу 40S к мРНК посредством своего взаимодействия с eIF3 и связывает eIF4B, белок, который способствует функции РНК-геликазы eIF4A, таким образом облегчая трансляцию мРНК, которые содержат структурированные 5'-UTR. Доступность eIF4E как части комплекса eIF4F является ограничивающим фактором в контроле скорости трансляции, и, следовательно, eIF4E является важным регулятором трансляции мРНК.

Регуляция активности eIF4E образует узел конвергенции сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MAPK. Путь PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, удаленный в хромосоме десять)/Akt/mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) часто участвует в онкогенезе, а также в чувствительности и резистентности к терапии рака. Нерегулируемая передача сигналов через путь PI3K/PTEN/Akt/mTOR часто является результатом генетических изменений в критических компонентах этого пути и/или мутаций в рецепторах фактора роста или сигнальных компонентах на восходящем сигнальном пути. PI3K инициирует каскад событий, когда активируется, например, внеклеточными факторами роста, митогенами, цитокинами и/или рецепторами, PDK1 активирует Akt, который, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует опухолевый супрессорный комплекс, включающий TSC1 и 2 (комплекс туберозного склероза 1/2), что приводит к активации mTORC1 (мишени комплекса рапамицина 1) посредством Rheb-GTP. Активация PDK1 и Akt PI3Ks негативно регулируется PTEN.

PTEN является критическим геном-супрессором опухоли и часто мутирует или подавляется при раке человека. Его потеря приводит к активации Akt и увеличивает передачу сигналов mTORC1 по нисходящему пути. Участие комплекса mTOR1 (mTORC1) в неопластической трансформации, по-видимому, зависит от его регуляторной роли в отношении комплекса eIF4F; сверхэкспрессия eIF4E может придавать резистентность к рапамицину. mTORC1 регулирует сборку комплекса eIF4F, которая является критической для трансляции мРНК, ассоциированной с ростом клеток, предотвращением апоптоза и трансформацией. mTORC1 достигает этого путем фосфорилирования и инактивации 4E-BP и последующей диссоциации 4E-BP из eIF4E. Это затем позволяет eIF4E взаимодействовать с каркасным белком eIF4G, делая возможной сборку комплекса eIF4F для трансляции структурированных мРНК. mTORC1 также промотирует активацию трансляционного активатора, S6K, который фосфорилирует рибосомный белок S6 и другие субстраты, включая eIF4B. Передача сигналов mTORC1 ингибируется рапамицином и его аналогами (рапалогами), хотя эти соединения действуют аллостерически, а не осуществляют непосредственное ингибирование активности mTOR киназы.

Учитывая важность PI3K/Akt/mTOR пути в регуляции трансляции мРНК генов, которые кодируют проонкогенные белки, и активированного сигнального пути mTORC1 при высокой доле рака, эти киназы активно используются в качестве мишеней для онкологических препаратов. Был определен ряд фармакологических ингибиторов, некоторые из которых достигли поздних клинических стадий. Однако недавно стало ясно, что путь mTOR участвует в сложной петле обратной связи, которая может нарушать активацию Akt. Было показано, что длительное лечение раковых клеток или пациентов ингибиторами mTOR вызывает повышенную активность PI3K, которая приводит к фосфорилированию Akt и eIF4E и способствует выживанию раковых клеток. eIF4E, действуя на пути ниже от Akt и mTOR, повторяет действие Akt в онкогенезе и лекарственной резистентности, а передача сигналов Akt через eIF4E является важным механизмом онкогенеза и лекарственной резистентности *in vivo*.

В дополнение к PI3K/Akt/mTOR пути, eIF4E также является мишенью для сигнального каскада

Ras/Raf/MAP, который активируется факторами роста, и для стресс-активируемого пути p38 MAP киназы. Erk1/2 и p38 затем фосфорилируют MAP киназа-взаимодействующую киназу 1 (Mnk1) и MAP киназа-взаимодействующую киназу 2 (Mnk2). Erk путь также активируется при многих раковых заболеваниях, отражая, например, активирующие мутации в Ras (обнаруживаются примерно в 20% опухолей) или потерю функции белка-активатора ГТФазы Ras NF1. Mnk1 и Mnk2 представляют собой треонин/серин-протеинкиназы и специфически фосфорилируют серии 209 (Ser209) eIF4E в комплексе eIF4F благодаря взаимодействию между eIF4E и Mnks, который служит для рекрутирования Mnks для воздействия на eIF4E. Мыши с мутированным eIF4E, у которых Ser209 заменен аланином, показывают отсутствие фосфорилирования eIF4E и значительно ослабленный рост опухоли. Важно отметить, что, хотя активность Mnk необходима для eIF4E-опосредованной онкогенной трансформации, она необязательна для нормального развития. Таким образом, фармакологическое ингибирование Mnks представляет собой привлекательную терапевтическую стратегию для лечения рака.

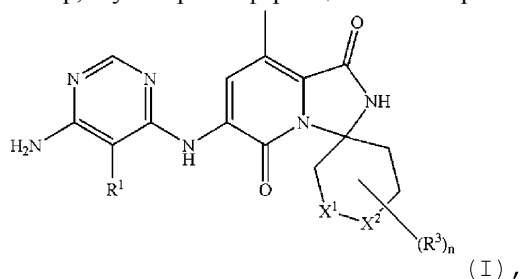
Несмотря на все большее понимание структуры и функции Mnk, имеется лишь небольшой прогресс в том, что касается открытия фармакологических ингибиторов Mnk, и были сообщения о сравнительно небольшом количестве ингибиторов Mnk: CGP052088 (Tschopp et al., Mol Cell Biol Res Commun. 3(4):205-211, 2000); CGP57380 (Rowlett et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 294(2):G452-459, 2008); и Cercosporamid (Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-1857, 2011). Эти соединения, однако, преимущественно используются для валидации Mnk мишени. Совсем недавно исследователями были предложены дополнительные соединения для лечения заболеваний, на которые влияет ингибирование киназной активности Mnk1 и/или Mnk2, включающие, например, соединения, раскрытые в публикации международной патентной заявки WO 2014/044691 и различных цитируемых в ней патентных документах, 4-(дигидропиридином-3-ил)амино-5-метилтиено[2,3-d]пиримидины, раскрытые в Yu et al., European Journal of Med. Chem., 95: 116-126, 2015, и 6'-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-a]пиридин]-1',5'-дион и различные соединения, раскрытые в публикации международной патентной заявки WO 2015/200481.

Соответственно, хотя был достигнут прогресс в этой области, остается существенная потребность в соединениях, имеющих улучшенную растворимость, но при этом сохраняющих активность, направленную на специфическое ингибирование Mnk и активности других рецепторов. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и обеспечивает другие соответствующие преимущества.

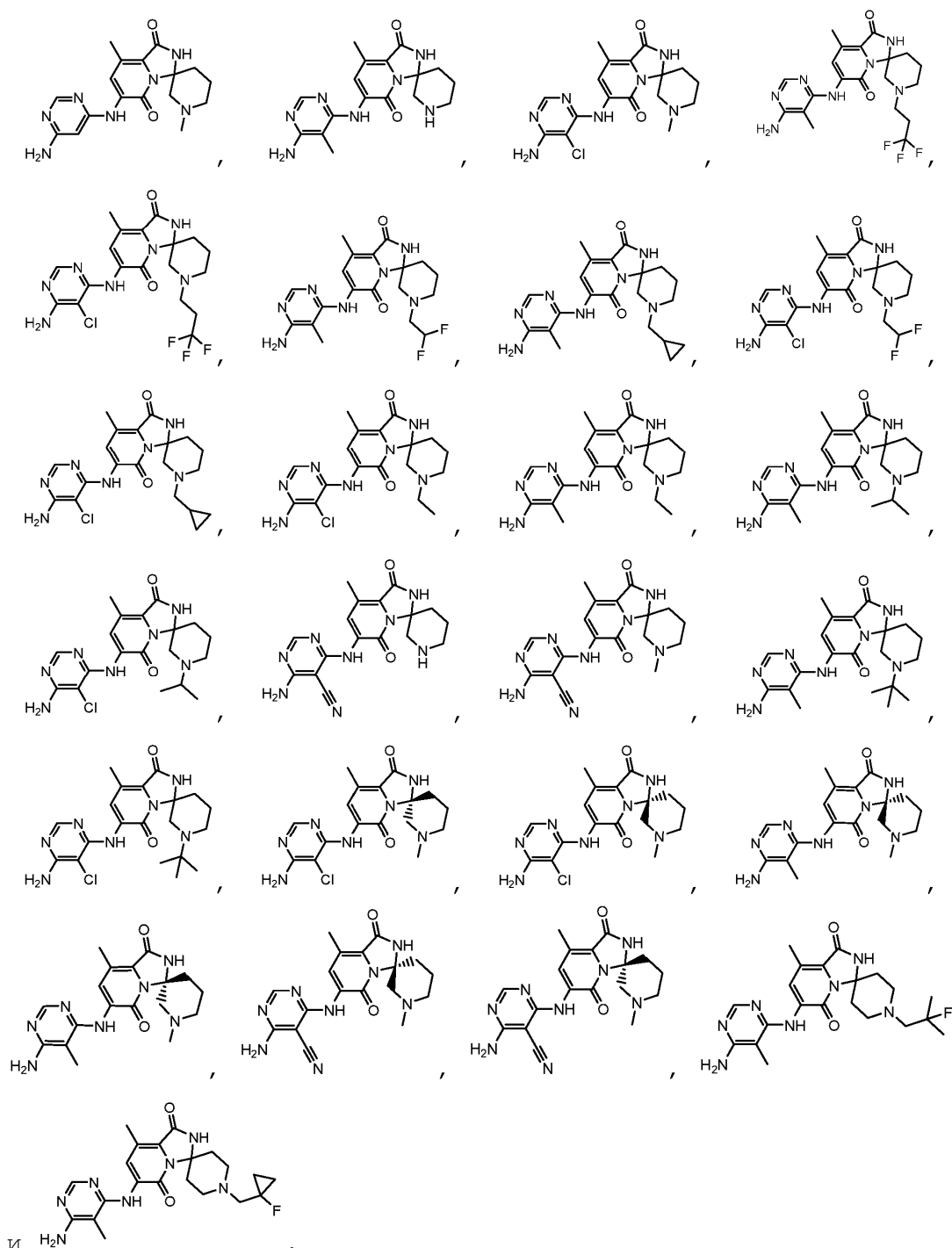
Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на соединения, которые ингибируют или модулируют активность Mnk, а также на стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли таких соединений как на кандидаты в качестве терапевтических средств. Настоящее изобретение также направлено на композиции, содержащие такие соединения, и на соответствующие способы для лечения состояний, для которых ингибирование Mnk могло бы быть полезным, таких как рак.

В одном варианте осуществления изобретение направлено на соединения, которые соответствуют формуле (I), а также на стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль таких соединений:



где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



В другом варианте осуществления раскрыты композиции, включающие соединение формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

Еще в одном варианте осуществления представлены способы для лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом. Такие способы включают введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или композиций, включающих такое соединение. Такие состояния включают, но не ограничиваются этим, различные формы рака, обсуждаемые более подробно ниже.

Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны при обращении к следующему подробному описанию. Для этого в настоящем изобретении указаны различные ссылочные документы, которые более подробно описывают некоторую общую справочную информацию, процедуры, соединения и/или композиции и каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Подробное описание изобретения

В последующем описании некоторые конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления изобретения. Однако специалисту в данной области будет понятно, что изобретение может быть осуществлено на практике без этих подробностей. Ес-

ли контекст не требует иного, в настоящем описании и формуле изобретения слово "включать" и его варианты, такие как "включает" и "включающий", следует толковать в открытом, инклюзивном смысле (т.е. как "включающий, но не ограничивающийся этим").

Ссылка повсеместно в описании на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанная в связи с вариантом осуществления, включена по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, фразы "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах настоящего описания не обязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах осуществления.

Определения

В контексте настоящего описания, и если не указано иное, следующие термины и фразы имеют значение, указанное ниже.

Фраза "киназа, взаимодействующая с MAP киназой" или термин "Mnk" относится ко всем изоформам киназного белка, взаимодействующего с MAP киназой, включая Mnk-1 и Mnk-2.

Соединение по изобретению может существовать в различных изомерных формах, а также в одной или нескольких таутомерных формах, включая как отдельные таутомеры, так и смеси таутомеров. Термин "изомер" предназначен для охвата всех изомерных форм соединения по настоящему изобретению, включая таутомерные формы соединения.

Некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, могут иметь асимметричные центры и поэтому существуют в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение по изобретению может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно изобретение охватывает соединения по изобретению и их применения, как описано в настоящем изобретении, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений по изобретению могут быть получены известными методами, такими как асимметричный синтез, хиральная хроматография, или путем химического разделения стереоизомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов.

Если не указано иное, "стереоизомер" означает один стереоизомер соединения, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, будет по существу свободным от противоположного энантиомера соединения. Стереомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не будет содержать другие диастереомеры соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит больше чем около 80 мас.% одного стереоизомера соединения и меньше чем около 20 мас.% других стереоизомеров соединения, например, больше чем около 90 мас.% одного стереоизомера соединения и меньше чем около 10 мас.% других стереоизомеров соединения, или больше чем около 95 мас.% одного стереоизомера соединения и меньше чем около 5 мас.% других стереоизомеров соединения, или больше чем около 97 мас.% одного стереоизомера соединения и меньше чем примерно 3 мас.% других стереоизомеров соединения.

Если есть несоответствие между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, тогда преимущество имеет изображенная структура. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структуру или часть структуры следует рассматривать как охватывающую все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены как отдельные энантиомеры, чтобы помочь описать соответствующую стереохимию. Специалистам в области органического синтеза должно быть известно, приводят или нет способы, используемые для получения соединений, к их получению в виде отдельных энантиомеров.

В настоящем описании "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения по изобретению с органической или неорганической кислотой или основанием. Репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, кальций эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксиафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, муцинат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминная, аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может

иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к улучшению или ликвидации заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения по изобретению или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или профилактике заболевания или для задержки возникновения или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество по отношению к соединению по изобретению означает такое количество терапевтического средства, применяемого отдельно или в комбинации с другими терапиями, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении или профилактике заболевания. Используемый в связи с соединением по настоящему изобретению этот термин может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет возникновение симптомов или причины заболевания или повышает терапевтическую эффективность или синергизм с другим терапевтическим средством.

Термины "модулировать", "модуляция" и т.п. относятся к способности соединения увеличивать или уменьшать функцию или активность, например, киназы, взаимодействующей с MAP-киназой (Mnk). "Модуляция" в ее различных формах предназначена для охвата ингибирования, антагонизма, частичного антагонизма, активации, агонизма и/или частичного агонизма активности, связанной с Mnk. Ингибиторы Mnk представляют собой соединения, которые связывают, частично или полностью блокируют стимуляцию, уменьшают, предотвращают, задерживают активацию, инактивируют, десенсибилизируют или подавляют передачу сигнала. Способность соединения модулировать активность Mnk может быть продемонстрирована в ферментативном анализе или клеточном анализе.

"Пациент" или "субъект" включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. Животное может представлять собой млекопитающее, например не относящееся к приматам или примата (например, обезьяна и человек). В одном варианте осуществления пациентом является человек, такой как младенец, ребенок, подросток или взрослый человек.

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного средства, которое представляет собой соединение, которое при введении пациенту должно претерпеть химическое преобразование в результате метаболических процессов, прежде чем стать активным фармакологическим средством. Примерами пролекарств соединений в соответствии с формулой (I) являются сложные эфиры, ацетамиды и амиды.

Соединения по изобретению

Настоящее изобретение в основном направлено на соединения, охватываемые родом формулы (I), или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли.

Изобретение также обеспечивает фармацевтически приемлемые солевые формы соединений формулы (I). В объем изобретения входят кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли, которые получают путем контактирования фармацевтически подходящей кислоты или фармацевтически приемлемого основания с соединением по изобретению.

С этой целью "фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламиновая кислота, додецилсульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, тартаровая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

Подобным образом "фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль" относится к таким

солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничиваются этим, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Стереоизомер" относится к соединениям, состоящим из таких же атомов, связанных такими же связями, но имеющим разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение рассматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут образовываться энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S) либо как (D) или (L) для аминокислот. Предполагается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R) и (S) или (D) и (L) изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогичным образом предполагается включение всех таутомерных форм.

Термин "таутомер" относится к сдвигу протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Неограничивающие примеры таутомеров включают енол/кетон, лактам/лактим, амид/имид и амин/имин формы.

Подобные таутомеры существуют для соединений формулы (I). Соединения по изобретению синтезируют с использованием обычных способов синтеза и, более конкретно, с использованием общих способов, описанных ниже. Конкретные протоколы синтеза для нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением описаны в примерах.

Фармацевтические композиции

В одном варианте осуществления соединение в соответствии с формулой (I) формулируют в виде фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат соединение формулы (I) в количестве, эффективном для лечения конкретного целевого заболевания или состояния при введении фармацевтической композиции млекопитающему. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут включать соединение формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

В этой связи "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" включает без ограничения любой адъювант, носитель, эксципиент, глйдант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США как приемлемый для применения для людей или домашних животных.

Кроме того, "млекопитающее" включает людей и домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), а также не домашних животных, таких как дикие животные и т.п.

Фармацевтические композиции по изобретению можно получить путем объединения соединения по изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом, и их можно сформулировать в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, лекарственные формы для ингаляций, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацев-

тических композиций включают, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин "парентеральный" в контексте настоящего описания включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузионные методы. Фармацевтические композиции по изобретению формулируют таким образом, чтобы содержащиеся в них активные ингредиенты могли быть биодоступными при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут вводить субъекту или пациенту, принимают форму одной или нескольких дозированных единиц, где, например, таблетка может представлять собой одну дозированную единицу, а контейнер с соединением по изобретению в форме аэрозоля может содержать множество дозированных единиц. Фактические способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области; например см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиция, предназначенная для введения, в любом случае будет содержать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, в соответствии с тем, как описано в настоящем изобретении.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть в форме твердого вещества или жидкости. В одном аспекте носитель (носители) представляют собой вещество в форме твердых частиц, так что композиции находятся, например, в форме таблеток или порошка. Носитель (носители) может быть жидким, при этом композиции представляют собой, например, пероральный сироп, инъекционную жидкость или аэрозоль, что полезно, например, для ингаляционного введения. Когда фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, она предпочтительно находится в твердой или жидкой форме, при этом полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелевые формы включены в формы, рассматриваемые в настоящем изобретении, как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть сформулирована в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, облатки или подобной формы. Такая твердая композиция обычно будет содержать один или несколько инертных разбавителей или пищевых носителей. Кроме того, может присутствовать одно или несколько из следующих: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т.п.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или Sterotex; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Когда фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, например желатиновой капсулы, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может предназначаться для перорального введения или для доставки путем инъекции, в качестве двух примеров. Когда композиция предназначена для перорального введения, предпочтительная композиция содержит, помимо соединений по настоящему изобретению, один или несколько из подсластителя, консервантов, красителя/окрашивающего вещества и усилителя вкуса. В композицию, предназначенную для введения путем инъекции, могут быть включены одно или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Жидкие фармацевтические композиции по изобретению, такие как растворы, суспензии или другие подобные формы, могут включать одно или несколько из следующих вспомогательных веществ: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные вещества, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика. Физиологический солевой раствор является предпочтительным адьювантом.

Инъекционная фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция по изобретению, предназначенная для парентерального или перорального введения, должна содержать такое количество соединения по изобретению, чтобы можно было получить подходящую дозировку.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть предназначена для местного введения, и в этом случае носитель может подходящим образом включать основу из раствора, эмульсии, мази или

геля. Основа, например, может включать одно или несколько из следующего: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. В фармацевтической композиции для местного введения могут присутствовать загустители. Если композиция предназначена для трансдермального введения, она может включать трансдермальный пластырь или устройство для ионофореза.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть предназначена для ректального введения, например, в форме суппозитория, который будет растворяться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать маслянистую основу в качестве подходящего нераздражающего наполнителя. Такие основы включают, без ограничения, ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция по изобретению может включать различные вещества, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой дозированной единицы. Например, композиция может включать вещества, которые образуют покрывающую оболочку вокруг активных ингредиентов. Вещества, которые образуют покрывающую оболочку, обычно являются инертными и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других энтеросолюбильных веществ. Альтернативно активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция по изобретению в твердой или жидкой форме может включать вещество, которое связывается с соединением по изобретению и таким образом способствует доставке соединения. Подходящие вещества, которые могут действовать в этом качестве, включают моноклональное или поликлональное антитело, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция по изобретению может состоять из дозированных единиц, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин "аэрозоль" используется для обозначения множества систем, от систем коллоидной природы до систем, состоящих из упаковок под давлением. Доставка может осуществляться при помощи сжиженного или сжатого газа или подходящей насосной системы, которая распределяет активные ингредиенты. Аэрозоли соединений по изобретению могут доставляться в однофазных, двухфазных или трехфазных системах для доставки активного ингредиента (ингредиентов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т.п., которые вместе могут образовывать набор. Специалист в данной области без излишнего экспериментирования сможет определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции по изобретению можно получить любыми методами, хорошо известными в фармацевтике. Например, фармацевтическую композицию, предназначенную для введения путем инъекции, можно получить путем объединения соединения по изобретению со стерильной дистиллированной водой с образованием раствора. Можно добавить поверхностно-активное вещество для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые нековалентно взаимодействуют с соединением по изобретению, облегчая таким образом растворение или гомогенное суспендирование соединения в водной системе доставки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I, вводят млекопитающему в количестве, достаточном для ингибирования активности Mnk после введения, и предпочтительно с приемлемой токсичностью к этой мишени. Направленную на Mnk активность соединений формулы (I) может определить специалист в данной области, например, как описано в приведенных ниже примерах. Подходящие концентрации и дозировки легко сможет определить специалист в данной области.

Терапевтическое применение

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения; метаболическую стабильность и длительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; способ и время введения; скорость экскреции; комбинацию лекарственных средств; тяжесть конкретного расстройства или состояния; и субъекта, которого лечат.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения по изобретению, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для осуществления лечения, как определено ниже, связанного с Mnk состояния или заболевания у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения по изобретению, которое составляет "терапевтически эффективное количество", будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, способа введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но, как правило, это может определить специалист в данной области на основании его собственных знаний и настоящего раскрытия.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить одновременно с введением, до или после введения одного или нескольких других терапевтических средств. Такая комбинированная терапия включает введение одной фармацевтической дозированной композиции, которая содержит соединение по изобретению и одно или несколько дополнительных активных средств,

а также введение соединения по изобретению и каждого активного средства в отдельной фармацевтической дозированной композиции. Например, соединение по изобретению и другое активное средство можно вводить пациенту вместе в одной пероральной дозированной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждое средство вводят в отдельных пероральных дозированных композициях. Когда используют отдельные дозированные композиции, соединения по изобретению и одно или несколько дополнительных активных средств можно вводить по существу в одно и то же время, т.е. одновременно, или в разное время, т.е. последовательно; предполагается, что комбинированная терапия включает все эти схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения полезны для ингибирования активности Mnk и/или могут быть полезны для анализа сигнальной активности Mnk в модельных системах и/или для предотвращения, лечения или ослабления симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием с вовлечением Mnk, предпочтительно поражающим человека. Соединение, которое ингибирует активность Mnk, будет полезно для предотвращения, лечения, ослабления или уменьшения симптомов или прогрессирования заболеваний, связанных с неконтролируемым клеточным ростом, пролиферацией и/или выживанием, неадекватными клеточными иммунными ответами или неадекватными клеточными воспалительными ответами, или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым клеточным ростом, пролиферацией и/или выживанием, неадекватными клеточными иммунными ответами или неадекватными клеточными воспалительными ответами, в частности, когда неконтролируемый клеточный рост, пролиферация и/или выживание, неадекватные клеточные иммунные ответы или неадекватные клеточные воспалительные ответы опосредованы Mnk, таких как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, включая лейкозы и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, например, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лимфому Беркитта, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легких, желудочно-кишечные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почки, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

Кроме того, соединения по изобретению и их фармацевтические композиции являются кандидатами для применения в качестве терапевтических средств для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с цитокинами, таких как воспалительные заболевания, аллергии или другие состояния, связанные с провоспалительными цитокинами. Типичные воспалительные заболевания включают, без ограничения, хроническое или острое воспаление, воспаление суставов, такое как хронический воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, ювенильный ревматоидный артрит, синдром Рейтера, ревматоидный травматический артрит, артрит при краснухе, острый синовит и подагрический артрит; воспалительные кожные заболевания, такие как солнечный ожог, псориаз, эритродермический псориаз, пустулезный псориаз, экзема, дерматит, острое или хроническое образование трансплантата, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивница и склеродермия; воспаление желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и связанные с этим состояния, язвенный колит, колит и дивертикулит; нефрит, уретрит, сальпингит, оофорит, эндомиометрит, спондилит, системную красную волчанку и связанные с этим расстройства, рассеянный склероз, астму, менингит, миелит, энцефаломиелит, энцефалит, флебит, тромбоз, респираторные заболевания, такие как астма, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), воспалительное заболевание легких и респираторный дистресс-синдром взрослых, а также аллергический ринит; эндокардит, остеомиелит, ревматизм, ревматический перикардит, ревматический эндокардит, ревматический миокардит, ревматическое заболевание митрального клапана, ревматическое заболевание аортального клапана, простатит, простатит, спондилоартропатии, анкилозирующий спондилит, синовит, теносиновит, миозит, фарингит, ревматическую полимиалгию, тендонит плеча или бурсит, подагру, псевдо-подагру, васкулиты, воспалительные заболевания щитовидной железы, выбранные из группы, состоящей из гранулематозного тиреоидита, лимфоцитарного тиреоидита, инвазивного фиброзного тиреоидита, острого тиреоидита; тиреоидит Хашимото, болезнь Кавасаки, феномен Рейно, синдром Шегрена, нейровоспалительное заболевание, сепсис, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, отит, лимфаденит, назофарингит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, эпиглоттит, бронхит, пневмонит, стоматит, гингивит, эзофагит, гастрит, перитонит, гепатит, холелитиаз, холецистит, гломерулонефрит, болезнь Гудпасчера, серповидный гломерулонефрит, панкреатит, эндомиометрит, миометрит, метрит, цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит, параметрит, туберкулез, вагинит, вульвит, силикоз, саркоидоз, пневмокониоз, изжогу, воспалительные полиартропатии, псориатические артропатии, кишечный фиброз, бронхоэктазию и энтеропатические артропатии.

Хотя воспаление является объединяющим патогенным процессом этих заболеваний, существующие терапии лечат только симптомы заболеваний, а не основную причину воспаления.

Композиции по настоящему изобретению полезны для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний и связанных с ними осложнений и расстройств.

Соответственно некоторые варианты осуществления направлены на способ лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение млекопитающему эффективного количества фармацевтической композиции, описанной выше (т.е. фармацевтической композиции, включающей любое одно или несколько соединений формулы (I)).

"Лечащий" или "лечение" в контексте настоящего описания охватывает лечение заболевания или состояния, представляющего интерес, у млекопитающего, предпочтительно человека, имеющего заболевание или состояние, представляющее интерес, и включает

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к этому состоянию, но это состояние у него еще не диагностировано;

(ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. остановку его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, т.е. индукцию регрессии заболевания или состояния; или

(iv) облегчение симптомов, возникающих в результате заболевания или состояния, т.е. облегчение боли, не затрагивая при этом основное заболевание или состояние.

В контексте настоящего описания термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут различаться, поскольку конкретное заболевание или состояние может не иметь известного причинного фактора (поэтому этиология еще не выяснена) и поэтому еще не признано как заболевание, а только как нежелательное состояние или синдром, где клиницистами выявлен более или менее специфический набор симптомов.

Как описано выше, дерегуляция синтеза белка является распространенным явлением при раке человека. Ключевым регулятором трансляционного контроля является eIF4E, активность которого является ключевой детерминантой канцерогенности. Поскольку активация eIF4E включает фосфорилирование ключевого серина (Ser209) конкретно киназами, взаимодействующими с MAP-киназой (Mnk), ингибиторы Mnk являются подходящими кандидатами для использования в качестве терапевтических средств для лечения клеточно-пролиферативных нарушений, таких как рак. Различные раковые заболевания, включая солидные опухоли, лимфомы и лейкозы, подлежат лечению композициями и способами, раскрытыми в настоящем изобретении. Типы рака, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются этим, аденокарциному молочной железы, предстательной железы и толстой кишки; все формы бронхогенной карциномы легкого; миелоид; меланому; гепатому; нейробластому; папиллому; апудому; хористому; бранхиому; злокачественный карциноидный синдром; карциноидную болезнь сердца; и карциному (например, Уокера, базальноклеточную, базосквамозную, Брауна-Пирса, дуктальную, опухоль Эрлиха, Кребса 2, из клеток Меркеля, муцинозную, немелкоклеточную легкого, овсяно-клеточную, папиллярную, скиррозную, бронхиальную, бронхогенную, сквамозно-клеточную и переходно-клеточную). Дополнительные виды рака, которые можно лечить, включают гистиоцитарные расстройства; лейкоз; злокачественный гистиоцитоз; болезнь Ходжкина; иммунопролиферативное заболевание; неходжкинскую лимфому; диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, волосатотоклеточную лимфому, лимфому Беркитта, плазмодитому; ретикулоэндотелиоз; меланому; хондросаркому; хондрому; хондросаркому; фиброму; фибросаркому; гигантоклеточные опухоли; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; хордому; краниофарингиому; дисгерминому; гамартому; мезенхимому; мезонефрному; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую опухоль.

Другие виды рака, которые можно лечить с использованием соединений по изобретению, включают без ограничения аденому; холангиому; холестеатому; циклиндрому; цистаденокарциному; цистоаденому; гранулезную клеточную опухоль; гинандробластому; гепатому; гидраденому; опухоль из островковых клеток; опухоль из клеток Лейдига; папиллому; опухоль из клеток Сертоли; текаклеточную опухоль; леймиому; лейомиосаркому; миобластому; миому; миосаркому; рабдомиому; рабдомиосаркому; эпендимому; ганглионейрому; глиому; медуллобластому; менингиому; нейрилеммому; нейробластому; нейроэпителиому; нейрофиброму; неврому; параганглиому; нехромаффинную параганглиому.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются кандидатами для использования в качестве терапевтических средств для лечения раковых заболеваний, таких как ангиоцератома; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией; склерозирующая ангиома; ангиоматоз; гломангиома; гемангиоэндотелиома; гемангиома; гемангиоперицитомы; гемангиосаркома; лимфангиома; лимфангиомиома; лимфангиосаркома; пинеалома; карциносаркома; хондросаркома; листовидная цистосаркома; фибросаркома; гемангиосаркома; лейомиосаркома; лейкосаркома; липосаркома; лимфангиосаркома; миосаркома; миксосаркома; карцинома яичника; рабдомиосаркома; саркома; новообразования; нейрофиброматоз; и дисплазия шейки матки.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения солидной опухоли, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, миелодиспластического синдрома, рака головного мозга, рака ЦНС, злокачественной глиомы, глиобластомы, гепатоцеллюлярного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака щитовидной железы, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, гематологического

рака, лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, волосатоклеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, рака поджелудочной железы, меланомы, миеломы, множественной миеломы, карциномы поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака почки, рака шейки матки, рака уротелия, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, тестикулярного рака, рака молочной железы или трижды отрицательного рака молочной железы. В соответствии с таким способом, терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с формулой (I) или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить субъекту, у которого диагностировано клеточно-пролиферативное заболевание, такое как рак. Альтернативно фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить субъекту, у которого диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением вводят субъекту, имеющему рак, в сочетании с другими традиционными методами лечения рака, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство. Лучевая терапия хорошо известна в данной области и включает рентгеновскую терапию, такую как гамма-облучение, и радиофармацевтические терапии.

В некоторых вариантах осуществления соединения-ингибиторы Mnk по настоящему изобретению используют по меньшей мере с одним противораковым средством. Противораковые средства включают химиотерапевтические средства. Химиотерапевтическое средство включает, но не ограничивается этим, ингибитор функции хроматина, ингибитор топоизомеразы, лекарственное средство, ингибирующее микротрубочки, средство, повреждающее ДНК, антиметаболит (такой как антагонисты фолата, пиримидиновые аналоги, пуриновые аналоги и сахар-модифицированные аналоги), ингибитор синтеза ДНК, взаимодействующее с ДНК средство (такое как интеркалирующий агент) и ингибитор репарации ДНК.

Иллюстративные химиотерапевтические средства включают, без ограничения, следующие группы: антиметаболиты/противораковые средства, такие как пиримидиновые аналоги (5-фторурацил, флоксуридин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и пуриновые аналоги, антагонисты фолата и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические средства, включающие природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин), разрушающие микротрубочки средства, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид), ДНК-повреждающие средства (актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфан, камптотecin, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, гексаметилмеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлоретамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, темозоламид, тенипозид, триэтилентioфосфорамид и этопозид (VP 16)); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и депривирует клетки, которые не способны синтезировать свой собственный аспарагин); антиагрегантные средства; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистый иприт (мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты -бусульфан, нитрозомочевина (кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), тразены - дакарбазин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид; гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гoserelin, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические средства (такие как тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб; антимиграционные средства; антисекреторные средства (бевелдин); иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, микофенолат мофетил); антиангиогенные соединения (TNP470, генистеин) и ингибиторы факторов роста (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF)); блокатор ангиотензиновых рецепторов; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб, ритуксимаб); рецепторы химерных антигенов; ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (доксорубин (адриамицин), амсакрин, камптотecin, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубин, этопозид, идарубин, иринотекан (CPT-11) и митоксантрон, топотекан, иринотекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы киназы сигнальной трансдукции фактора роста; индукторы митохондриальной дисфункции, токсины, такие как холерный токсин, ризин, экзотоксин Pseudomonas, токсин аденилатциклазы Bordetella pertussis или дифтерийный токсин, и активаторы каспазы; и разрушающие хроматин средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Mnk в соответствии с настоящим изобретением

используют одновременно, в одной и той же композиции или в отдельных композициях, или последовательно с дополнительным средством (средствами) как часть схемы комбинированной терапии.

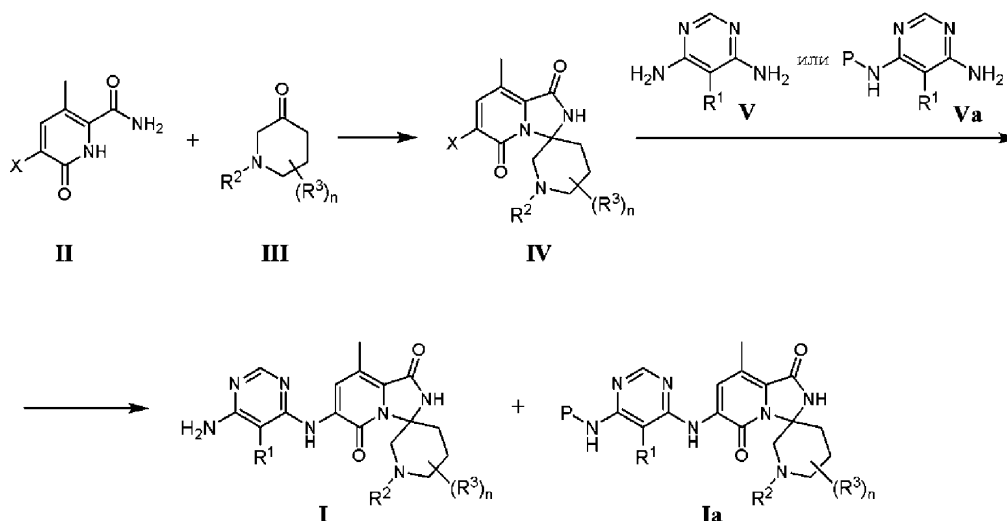
Ингибиторы Mnk в соответствии с формулой (I), включая их соответствующие соли и фармацевтические композиции соединений формулы (I), также эффективны в качестве терапевтических средств для лечения или профилактики цитокин-опосредованных расстройств, таких как воспаление, у пациента, предпочтительно у человека. В одном варианте осуществления соединение или композиция в соответствии с изобретением особенно полезны для лечения или профилактики заболевания, выбранного из группы, состоящей из хронического или острого воспаления, хронического воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориаза, ХОБЛ, воспалительного заболевания кишечника, септического шока, болезни Крона, язвенного колита, рассеянного склероза и астмы.

В дополнительном аспекте изобретения соединения по изобретению или фармацевтически приемлемые композиции соединений по изобретению представлены в качестве ингибиторов активности Mnk. Такое ингибирование достигается путем контактирования клетки, экспрессирующей Mnk, с соединением или фармацевтически приемлемой композицией для уменьшения или ингибирования активности Mnk, для обеспечения терапевтической эффективности в отношении Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом.

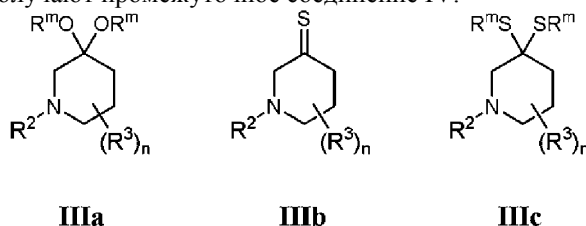
Терапевтически эффективные дозы соединения формулы (I) или композиции соединения формулы (I), как правило, находятся в диапазоне от около 1 до 2000 мг/день, от около 10 до около 1000 мг/день, от около 10 до около 500 мг/день, от около 10 до около 250 мг/день, от около 10 до около 100 мг/день или от около 10 до около 50 мг/день. Терапевтически эффективные дозы можно вводить в одной или нескольких дозах. Однако следует понимать, что конкретные дозы соединений по изобретению для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, таких как возраст, пол, масса тела, общее состояние здоровья, режим питания, индивидуальный ответ пациента, которого лечат, время введения, тяжесть заболевания, подлежащего лечению, активность конкретного применяемого соединения, лекарственная форма, способ применения и сопутствующее лечение. Терапевтически эффективное количество для данной ситуации легко может определить обычный клиницист или лечащий врач путем рутинного экспериментирования и на основании его навыков и решения. В любом случае соединение или композицию будут вводить в дозах и способом, которые позволяют доставлять терапевтически эффективное количество в зависимости от уникального состояния пациента.

Общие способы синтеза

Способ 1.



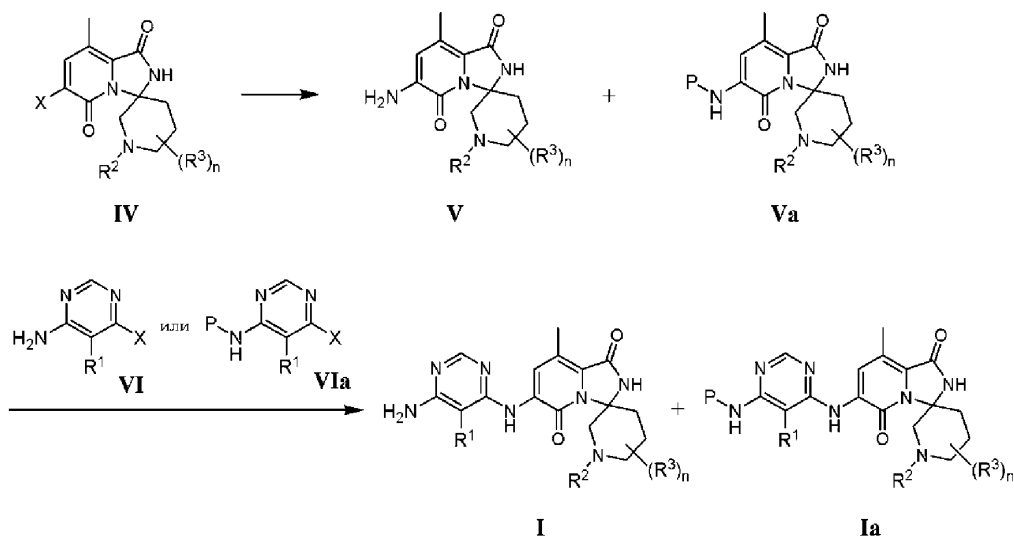
Получение промежуточного соединения IV, где X=галоген или другая удаляемая группа, такая как -OTf, -OTs или -OMs, осуществляли, подвергая соединение II воздействию кетона III или кетонного эквивалента, такого как IIIa, IIIb или IIIc, в кислотных условиях. Более конкретно, подвергая соединение II, где X представляет собой Cl или Br, воздействию кетона III в 1,4-диоксане и концентрированной серной кислоте, при нагревании получают промежуточное соединение IV.



Соединения формулы I синтезировали путем сочетания по Бухвальду-Хартвигу, сочетания по типу

Ульмана или нуклеофильного ароматического замещения. Таким образом, контактирование промежуточного соединения IV, где X=галоген или другая удаляемая группа, такая как -OTf, -OTs или -OMs, с соединением формулы V или Va в условиях, подходящих для сочетания или нуклеофильного ароматического замещения, давало соединения формулы I или Ia. Соединение Ia можно подвергнуть процедуре удаления защиты с получением соединения I.

Способ 2.



В альтернативном способе удаляемая группа X промежуточного соединения IV, где X=галоген или другая удаляемая группа, такая как -OTf, -OTs или -OMs, может быть замещена соответствующим N нуклеофилом в условиях, аналогичных тем, которые описаны выше для синтеза соединения I, с получением таким образом промежуточного соединения V или защищенного промежуточного соединения Va. Соединение Va можно подвергнуть процедуре удаления защиты с получением соединения V.

Соединения формулы I или Ia легко синтезировали путем контактирования промежуточного соединения V с пиридиновым соединением VI или VIa, где X=галоген или другая удаляемая группа, такая как -OTf, -OTs или -OMs, в условиях сочетания по Бухвальду-Хартвику, сочетания по типу Ульмана или нуклеофильного ароматического замещения. Соединение Ia можно подвергнуть процедуре удаления защиты с получением соединения I.

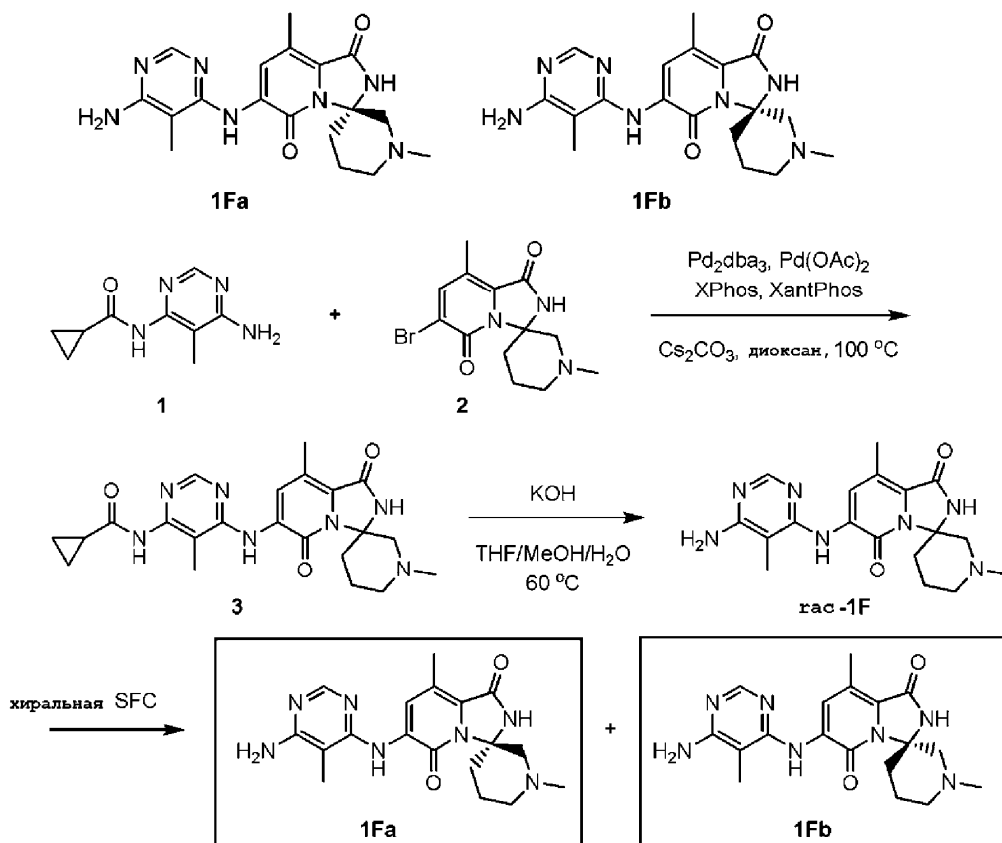
Более конкретные способы синтеза соединений формулы I описаны ниже. Должно быть понятно, что, если в процессе синтеза промежуточных соединений используют защитные группы ("P") или если соединение формулы I содержит одну или несколько защитных групп, тогда такие защитные группы удаляют способами, известными в химии.

Также должно быть понятно, что группа R¹, R² или R³ соединения формулы I может быть образована на подходящей стадии синтеза традиционными способами, известными в химии.

Примеры

Следующие примеры представлены в целях иллюстрации, а не ограничения.

Пример 1. (R)-6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дион (соед. № 1Fa) и (S)-6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дион (соед. № 1Fb).



Синтез N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3).

Суспензию N-(6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (1, 0,82 г, 4,29 ммоль), 6-бром-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (2, 1,40 г, 4,29 ммоль) и карбоната цезия (2,79 г, 8,58 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) продували аргоном в течение 15 мин. К этой смеси добавляли 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (0,12 г, 0,21 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (0,10 г, 0,21 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,20 г, 0,21 ммоль) и ацетат палладия (0,049 г, 0,21 ммоль). Смесь продували еще в течение 5 мин и сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли 5% раствором метанола в дихлорметане (150 мл) и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на системе combiflash с использованием 3-5% метанола в дихлорметане с получением N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3) в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,96 г, 51%; MS (ESI) m/z 438,1 [M+1]⁺.

(R)-6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дион (соед. № 1Fa) и (S)-6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-дион (соед. № 1Fb).

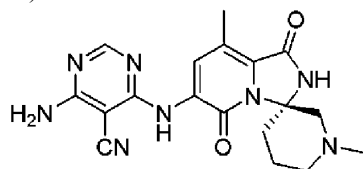
К раствору N-(6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксамида (3, 0,95 г, 2,17 ммоль) в тетрагидрофуране, этаноле и воде (1:1:1, 30 мл) добавляли гидроксид калия (1,22 г, 21,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 10% раствором метанола в дихлорметане (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на системе combiflash с использованием 7-8% раствора метанола в дихлорметане с получением 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (rac-1F) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 555 мг, 69%; MS (ESI) m/z 370,4 [M+1]⁺.

Хиральную очистку рацемического соединения 6-((6-амино-5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-a]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (соед. № 1F) осуществляли методом SFC хиральной ВЭЖХ на колонке Chiralpak-IA (250×21 мм, 5μм) с использованием изокартической смеси 15% метанола/диоксид углерода. Пик-1: R_t=17 мин, эи=98,16%;

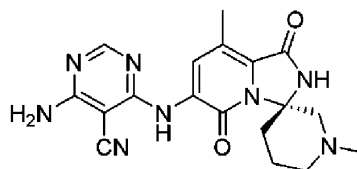
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,82 (шир.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,50 (с, 2H),

3,33-3,30 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,81-2,79 (м, 1H), 2,46-2,45 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93-1,91 (м, 2H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,49-1,47 (м, 1H). Пик-2: $R_t=19,8$ мин, $\epsilon=96,58\%$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,87 (шир.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,81-2,79 (м, 1H), 2,49-2,48 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93-1,91 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 1H), 1,47 (д, $J=12$ Гц, 1H).

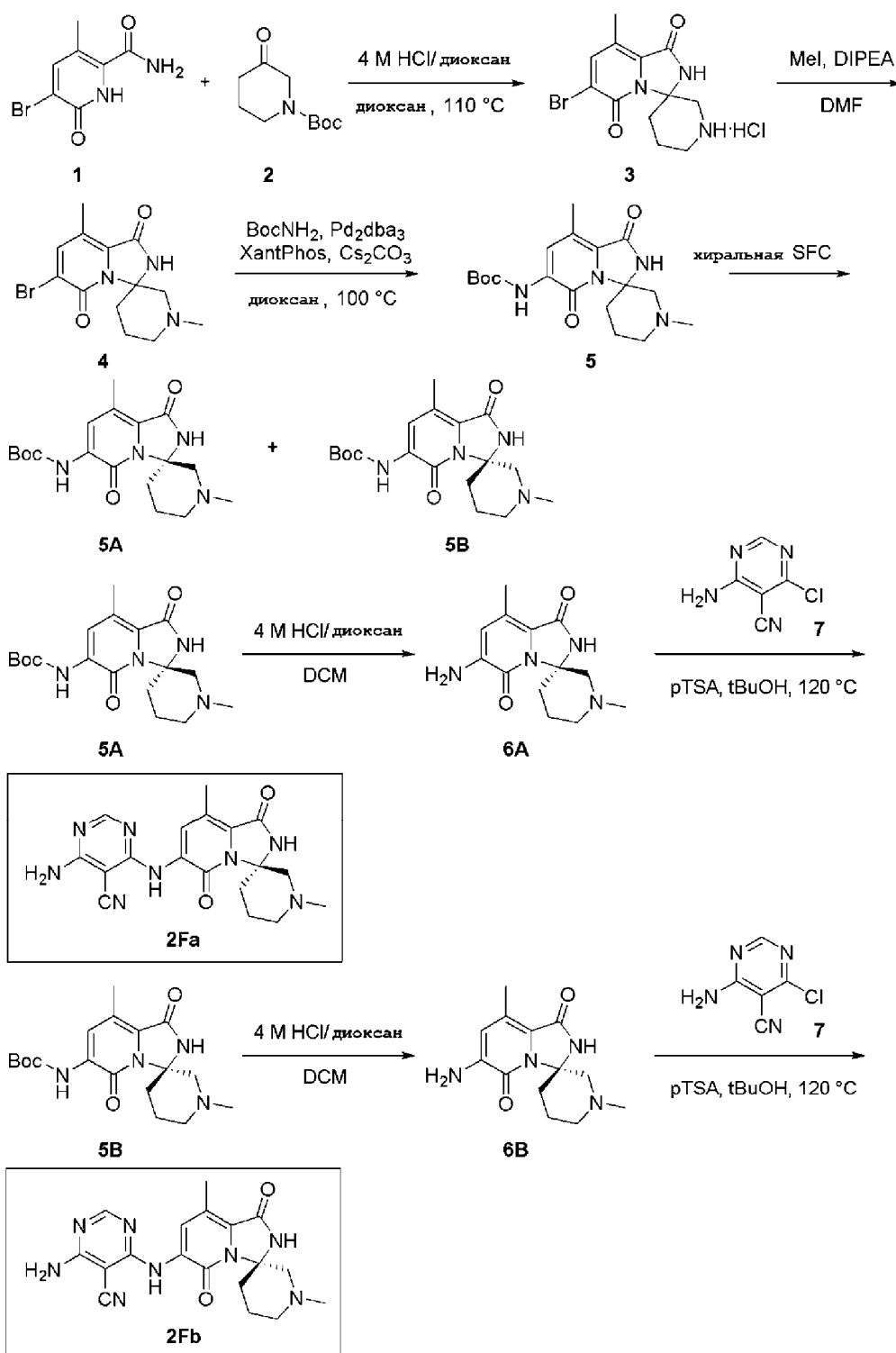
Пример 2. (R)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (соед. № 2Fa) и (S)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (соед. № 2Fb)



2Fa



2Fb



Синтез 6-бром-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона гидрохлорида (3).

В герметично закрываемую пробирку загружали 5-бром-3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (1, 10,0 г, 43,2 ммоль), трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат (2, 10,31 г, 51,8 ммоль) и 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (100 мл) в 1,4-диоксане (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь упаривали при пониженном давлении и твердый остаток промывали простым эфиром с получением 6-бром-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона гидрохлорида (3) в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 20,0 г, 93%; MS (ESI) m/z 312,27 $[M+1]^+$.

Синтез 6-бром-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (4).

К раствору 6-бром-8-метил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона гидрохлорида (3, 10,0 г, 28,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (75 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,29 г, 72,04 ммоль) и метилиодид (4,50 г, 31,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой и твердый осадок выделяли фильтрованием. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением 6-бром-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (4) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 5,3 г, 57%; MS (ESI) m/z 326,2 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамата (5).

К раствору 6-бром-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (4, 15,0 г, 46,1 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) в герметично закрываемой пробирке добавляли трет-бутилкарбамат (7,01 г, 59,0 ммоль) и карбонат цезия (30,0 г, 92,0 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (2,66 г, 4,6 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (4,1 г, 4,60 ммоль). Смесь продували аргоном еще в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакционную массу концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3-5% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамата (5) в виде темно-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 9,0 г, 54%; MS (ESI) m/z 363,14 $[M+1]^+$.

Хиральное разделение трет-бутил (R)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил) карбамата (5A) и трет-бутил (S)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамата (5B).

Рацемическое соединение трет-бутил(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамат (5, 8,0 г) очищали хиральной SFC с использованием колонки Chiralpak-IG (250×21 мм, 5мкм) с использованием изокартического градиента 0,2% триэтиламина в смеси метанол/диоксид углерода (40:60). После очистки пик-1 выделяли при R_t =8,0 мин (2,4 г, эи=99,82%), а пик-2 выделяли при R_t =12,8 мин (3,4 г, эи=99,60%). Абсолютная стереохимия пика 1 и пика 2 не была определена. Для простоты иллюстрации, пику-1 было рандомизированно присвоено название трет-бутил(R)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамат (5A), а пику-2 было рандомизированно присвоено название трет-бутил (S)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)карбамат (5B).

Синтез (R)-6-амино-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6A).

К раствору трет-бутил (R)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил) карбамата (5A, 2,40 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную массу концентрировали в вакууме и неочищенное соединение суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном; органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток промывали диэтиловым эфиром с получением желаемого соединения (R)-6-амино-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6A) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 1,7 г, 98%; MS (ESI) m/z 263,3 $[M+1]^+$.

Синтез (R)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 2Fa).

К раствору (R)-6-амино-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6A, 1,70 г, 6,4 ммоль) в трет-бутаноле (25 мл) добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбонитрил (7, 1,0 г, 6,4 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,10 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 15 ч в герметично закрытой пробирке. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси 20% изопропанола/хлороформ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием combiflash (5-7% метанола в дихлорметане) с получением (R)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 2Fa) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,61 г, 25%. MS (ESI) m/z 381,13 $[M+1]^+$; эи=97,94%; R_t =19,96 мин, Chiralpak IC (4,6×250 мм, 5мкм) с использованием изокартического градиента метанола/диоксида углерода (40:60). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,79 (шир.с, 2H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,82-2,81 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,99-1,94 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 1H), 1,50 (д, J=12,76 Гц, 1H).

Синтез (S)-6-амино-1',8-диметил-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6B).

К раствору трет-бутил (S)-(1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил) карбамата (5B, 3,40 г, 9,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную массу концентрировали в вакууме и неочищенное

соединение суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном; органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток промывали диэтиловым эфиром с получением желаемого соединения (S)-6-амино-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6B) в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 2,1 г, 85%; MS (ESI) m/z 263,3[M+1]⁺.

Синтез (S)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 2Fb).

К раствору (S)-6-амино-1',8-диметил-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-1,5-диона (6B, 2,0 г, 7,6 ммоль) в трет-бутаноле (30 мл) добавляли 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбонитрил (7, 1,17 г, 7,6 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,30 г, 7,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 15 ч в герметично закрытой пробирке. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси 20% изопропанола/хлороформ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием combiflash (5-7% метанола в дихлорметане) с получением (S)-4-амино-6-((1',8-диметил-1,5-диоксо-1,5-дигидро-2H-спиро[имидазо[1,5-а]пиридин-3,3'-пиперидин]-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (соед. № 2Fb) в виде белого твердого вещества. Выход: 0,49 г, 18%. MS (ESI) m/z 381,17[M+1]⁺; эи=95,58%, Rt=8,89 мин, Chiralpak IC (4,6×250 мм, 5мкм) с использованием изокартического градиента метанола/диоксида углерода (40:60). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,79 (шир.с, 2H), 3,29-3,28 (м, 1H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,81-2,80 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 1H), 1,49 (д, J=12,76 Гц, 1H).

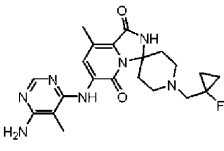
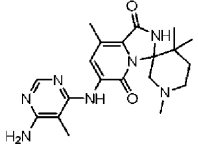
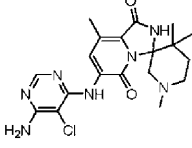
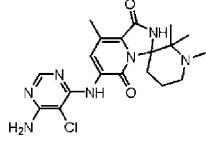
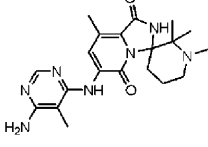
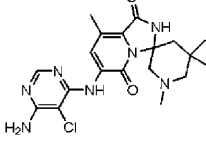
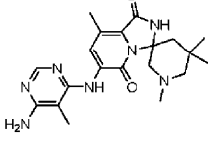
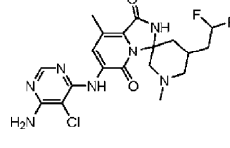
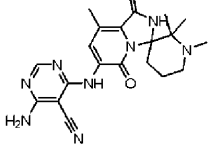
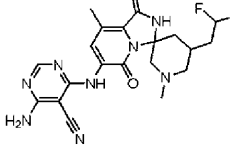
Пример 3.

С использованием соответствующих взаимодействующих веществ можно получить следующие соединения в соответствии с общими способами 1 или 2.

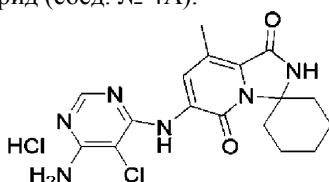
Соединение №	Структура	Соединение №	Структура
3A		3F	
3B		3G	
3C		3H	
3D		3I	
rac - 1F		3J	

3E		3K	
3L		3R	
3M		3S	
3N		3T	
3O		3U	
3P		rac-2F	
3Q		3V	
3W		2Fb	

3X		3Z	
3Y		3AA	
1Fa		3BB	
1Fb		3CC	
2Fa		3DD	
3EE		3LL	
3FF		3MM	
3GG		3NN	

3HH		3OO	
3II		3PP	
3JJ		3QQ	
3KK		3RR	
3SS		3TT	

Пример 4. 6'-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-8'-метил-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-имидазо[1,5-а]пиримидин]-1',5'-дион гидрохлорид (соед. № 4A).



Соединение 4a можно получить в соответствии с процедурой, описанной в примере 223 патента США № 9382248.

Биологические исследования

Клеточный анализ сигнальной активности pIF4E.

Фосфорилированный eIF4E анализировали с использованием набора для анализа CisBio pIF4E HTRF® (CisBio, № по каталогу 64EF4PEG). Клетки высевали в 96-луночный, обработанный тканевой культурой планшет в подходящей питательной среде (90 мкл). Соединения (10X) разбавляли с использованием 3-кратных серийных разведений в клеточной культуральной среде и добавляли к клеткам. Планшеты инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Клеточный супернатант осторожно удаляли либо путем аспирации супернатанта либо путем постукивания планшета. Сразу добавляли 50 мкл дополненного буфера для лизиса (1X) и инкубировали по меньшей мере 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. После гомогенизации путем пипетирования вверх и вниз 16 мкл клеточного лизата переносили из 96-луночного клеточного культурального планшета в 384-луночный белый планшет малого объема. 4 мкл предварительно смешанных растворов антител (об./об.) получали в буфере для детекции и добавляли. Планшет покрывали приспособлением для заклеивания планшетов и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. Эмиссию флуоресценции при двух разных длинах волн считывали (665 и 620 нм) на Wallac Victor2. Отношения эмиссии преобразовывали в процент ингибирования и импортировали в программу GraphPad Prism. Концентрацию соединения, необходимую для достижения ингибирования активности фермента на 50% (IC₅₀), рассчитывали с использованием концентраций в пределах от 20 мкМ до 0,1 нМ (12-точечная кривая). IC₅₀ значения определяли с использованием модели нелинейной регрессии, доступной в GraphPad Prism 5.

Результаты этих анализов представлены в таблице ниже. Для этого IC₅₀ значения меньше чем 0,001 мкМ указаны как "+++", от 0,001 до 0,01 мкМ указаны как "++", а больше чем 0,01 мкМ указаны как "+" (NA означает "нет сведений").

Ингибирование MNK уменьшает экспрессию рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек. При активации сигнального пути Т-клеточного рецептора (TCR) Т-клетки пролиферируют, проду-

цируют цитокины (например, IL-2) и индуцируют экспрессию рецепторов иммунных контрольных точек. Рецептор 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) представляет собой рецептор ингибиторной контрольной точки, экспрессируемый на поверхности активированных Т-клеток, а также на миелоидных клетках. Лиганд для PD-1, лиганд-1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1, B7-H1/CD274), не экспрессируется Т-клетками или нормальными эпителиальными клетками, но экспрессируется антиген-презентирующими клетками и чрезмерно экспрессируется в некоторых типах рака. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 приводит к антипролиферативному эффекту на Т-клетки и в конечном счете к Т-клеточному истощению и апоптозу. Для исследования роли MNK в активированных Т-клетках и опухолевых клетках исследовали эффект ингибитора MNK на молекулы иммунных контрольных точек.

Экспрессия PD-1 (CD279).

Для исследования эффекта ингибиторов MNK на экспрессию PD-1 использовали клетки Jurkat (Клон E6,1, ATCC, трансформированные Т-клетки), которые экспрессируют PD-1 при активации через передачу сигналов Т-клеточного рецептора (TCR). Вкратце, Jurkat клетки выращивали в 1X RPMI с 1X пенициллина/стрептомицина и 10% FBS, затем около 3×10^6 клеток Jurkat активировали в присутствии 1 мкг/мл PHA (Sigma) и 50 нг/мл PMA (Sigma). Испытываемые клетки обрабатывали одновременно различными концентрациями ингибитора MNK (0, 0,01, 0,1, 1, 3 и 10 мкМ). Через 48 ч культуральные супернатанты собирали и исследовали при помощи сэндвичевого варианта ELISA на присутствие IL-2 с использованием ELISA DuoSet, содержащего человеческий IL-2 (R&D Systems, Minneapolis, MN). Уровень PD-1 на Jurkat клетках исследовали путем инкубации с человеческим FcR block, затем осуществляли контактирование с аллофикиоанин (APC)-конъюгированным анти-PD-1 антителом (5 мкл на 100 мкл объема для испытания, Biolegend, San Diego, CA) в течение 25 мин при 4°C, без промывки клеток, добавляли фиксируемое средство для окрашивания мертвых клеток (1:10000; BD Biosciences, San Jose, CA) и снова инкубировали в течение 10 мин при 4°C. Клетки промывали два раза проточным буфером и в завершение клетки фиксировали фиксирующим буфером в течение 15 мин при 4°C. После фиксации клетки промывали два раза проточным буфером, ресуспендировали в проточном буфере и оценивали на флуоресценцию с использованием BD Accuri C6 проточного цитометра. Данные анализировали с использованием программы для цитометра C6 (BD Biosciences, San Jose, CA) или Attune Nxt Cytometer (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Активация Jurkat Т-клеток посредством PHA и PMA индуцировала экспрессию PD-1 на клеточной поверхности примерно 25-30% стимулированных Jurkat клеток по сравнению с неиндуцированными клетками (Unstim) и индуцировала 1000-кратное увеличение продукции IL-2 цитокинов соответственно. Обработка PHA/PMA-активированных Т-клеток Jurkat ингибитором MNK приводила к зависимому от концентрации уменьшению экспрессии иммуноингибирующего рецептора PD-1, уменьшению вплоть до 50% при наивысшей концентрации по сравнению с контролем. Кроме того, это уменьшение PD-1 не было результатом блокирования активации Т-клеток Jurkat *per se*, поскольку ингибирование MNK ингибитором MNK не изменяло продукцию цитокинов, измеряемую по уровням IL-2. Наконец, ингибирование MNK другими различными ингибиторами MNK не имело никакого эффекта на клеточную жизнеспособность. Действительно, другие различные ингибиторы MNK в анализе Т-клеток Jurkat показали способность к даун-регуляции ингибиторов иммунных контрольных точек без влияния на жизнеспособность клеток. Результаты этих анализов представлены в таблице ниже. Для этого процент ингибирования PD-1-положительных клеток (10 мкМ) больше чем 50% указан как "+++", от 10% до 50% указан как "++", а меньше чем 10% указан как "+" (NA означает "нет сведений").

Водорастворимость.

Растворимость, явление, представляющее собой растворение растворенного вещества в растворителе с образованием гомогенной системы, является одним из важных параметров для достижения желаемой концентрации соединения в системном кровотоке для желаемого (ожидаемого) фармакологического ответа. Соединения, имеющие хорошую водорастворимость, являются желательными, поскольку они приводят к хорошей биодоступности *in vivo* вследствие их высокой скорости растворения после введения субъекту. Соединения, имеющие хорошую водорастворимость, также облегчают разработку композиций, изготовление композиций и способствуют стабильности композиций.

Высокопроизводительная процедура термодинамического растворения.

В 96-луночном планшете 10 мМ исходные DMSO растворы (50-100 мкл) каждого соединения сушили в потоке нагретого азота, используя сушилку для планшетов SPE-96 (скорость верхнего потока=50 л/мин, температура=60°C, скорость нижнего потока=20 л/мин, температура=80°C). После того как DMSO был полностью удален, оставшиеся вещества растворяли в тестируемых растворителях, включая деионизированную воду, имитацию кишечного сока натошак (FaSSIF, pH 6,5) и имитацию желудочного сока натошак (FaSSGF, pH 1,6). Соединения, полученные в форме свободного основания, оценивали в условиях с добавлением или без одного эквивалента TFA. Теоретические максимальные концентрации водных растворов составляли 10 мМ. Каждую лунку закрывали крышечкой и инкубировали в течение 18 ч при комнатной температуре или 37°C. Перемешивание растворов в процессе инкубации осуществляли путем встряхивания планшета при 750 об/мин или добавления StirStix (капилляры из нержавеющей стали) и перемешивания смеси с использованием роторной магнитной мешалки. После инкубационного периода

аликвоты из каждой лунки фильтровали. Растворимость всех образцов определяли количественно после сравнения со стандартами известной концентрации с использованием ВЭЖХ-УФ.

Результаты анализа водорастворимости представлены в таблице ниже.

Сигнальная активность pEIF4E, PD-1-ингибирующая активность и водорастворимость

Соед. №	Сигнальная активность pEIF4E	PD-1- ингибирующая активность	Водорастворимость		
			деионизированная H ₂ O	FaSSGF (pH 1, 2)	FaSSIF (pH 6, 5)
3-пиперидин-замещенные соединения					
3A	+	NA			
3B	+				
3C	++	+++	2, 6	4, 1	0, 256
3D	++		3, 3	4, 4	0, 11
rac- 1F	++	++	4, 3	9, 8	0, 24
3E	+				
3F	++		0, 24	0, 7	<1
3G	++				
3H	+				
3I	+++				
3J	++				
3K	+	+++	1, 53	1, 68	0, 158
3L	++	+++	3, 2	3, 1	0, 07
3M					
3N	++				
3O	+++				

3P	+++				
3Q	++				
3R	+++			>2,09	0,068
3S	++	+++	4,2	10	0,6
3T	+	++	10	10	0,5
3U	+				
rac- 2F	++	++		1,84	0,079
3V	+			1,82	0,107
3W	++			1,4	0,593
3X	+++				
3Y	+++				
1Fa	+	++	>1,85	1,53	0,125
1Fb	++	++	>1,85	>1,85	0,088
2Fa	++	++	1,84	1,32	0,077
2Fb	+	++	1,77	1,77	0,151
3II					
3JJ					
3KK					
3LL					
3MM					
3NN					
3OO					
3PP					
3QQ					
3RR					
3SS					
3TT					
Циклоалкил-замещенные соединения					
4A	+++	+++	0,0003	0,26	0,045
4-пиперидин-замещенные соединения					
3Z	++				
3AA	++	+	4,4	3,2	0,03
3BB	+++	+			
3CC	++	++	0,77	1,9	0,04
3DD	+++	+++	2,1	3	0,13
3EE	++	+++			
3FF	+++	++			
3GG	++			3,6	
3HH	++	+		2,4	0,018

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что скорость растворения соединения-ингибитора Мпк может быть значительно улучшена по сравнению со сравнительным соединением 4а путем: (i) за-

мещения имидазопиридина в соединении 3- или 4-пиперидином; и (ii) замещения пиримидина в соединении низшим алкилом, галогеном или циано. Такие замещения или структурные особенности вызывают хиральность в молекулах.

Улучшение водорастворимости соединений по изобретению особенно заметно в средах с низким pH, например в желудочной жидкости. Например, как показано в таблице, соединения 3D, 3K, 3L, 3X, 3Y, гас-1F, 1Fa, 1Fb, гас-2F, 2Fa и 2Fb продемонстрировали превосходную растворимость в имитации желудочного сока натошак (FaSSGF) с pH 1,6.

Важно, что в дополнение к улучшенной растворимости в воде, 3- и 4-пиперидин-замещенные соединения также сохранили свою противораковую активность в виде своей способности ингибировать передачу сигналов pEIF4E. В некоторых случаях противораковая активность дополнительно проявляется в способности этих 3- и 4-пиперидин-замещенных соединений ингибировать PD-1, как можно видеть в таблице.

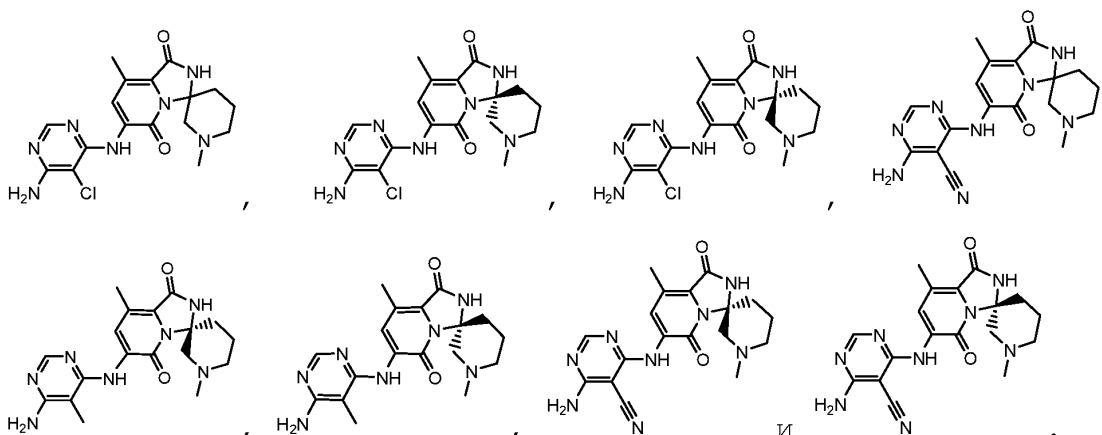
Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены для обеспечения дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, зарубежные патентные заявки и непатентные публикации, указанные в настоящем изобретении и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо, для использования концепции различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения других дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения вариантов осуществления возможны в свете вышеприведенного подробного описания. Как правило, в следующей формуле изобретения используемые термины не должны рассматриваться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны рассматриваться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, охватываемых формулой изобретения. Соответственно формула изобретения не ограничивается раскрытием.

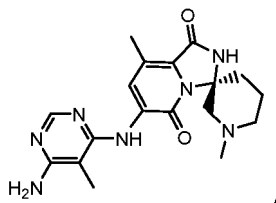
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из

- 26 -

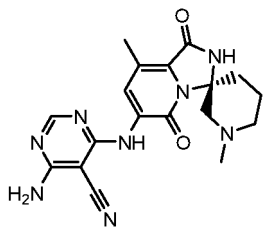


3. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль органической или неорганической кислоты, выбранную из группы, состоящей из ацетата, мезилата, сульфата, цитрата, оксалата, гидрохлорида, дигидрохлорида, изотионата, лактата и лаурата.

6. Фармацевтическая композиция для лечения Mnk-зависимого состояния, включающая (i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4; (ii) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

7. Способ лечения Mnk-зависимого состояния у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-4 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, где Mnk-зависимое состояние представляет собой рак или воспаление.

8. Способ лечения солидной опухоли, колоректального рака, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, рака ЦНС, злокачественной глиомы, глиобластомы, гепатоцеллюлярных раков, рака щитовидной железы, рака легкого, немелкоклеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, меланомы, миеломы, рака поджелудочной железы, карциномы поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака уротелия, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, трижды отрицательно-го рака молочной железы, лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, волосатоклеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы и миелодиспластического синдрома у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-4 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2