

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041448**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.25

(21) Номер заявки
202192549

(22) Дата подачи заявки
2020.03.19

(51) Int. Cl. **C07D 413/04** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) **10-2019-0031269; 10-2019-0134472**

(32) **2019.03.19; 2019.10.28**

(33) **KR**

(43) **2022.04.11**

(86) **PCT/KR2020/095044**

(87) **WO 2020/190119 2020.09.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВОРОНОЙ ИНК.; ВОРОНОЙБАЙО
ИНК.; Б2СБАЙО ИНК. (KR)**

(72) Изобретатель:
**Лее Йоун Хо, Канг Дзу Хее, Канг Се
Ин, Ким Хван, Ким Сеунг Су, Сеок
Дзи Йоон, Ко Йи Киунг, Ким Да Еун,
Хан Ах Реум, Риу Мин Сеок, Хванг
Донг Кеун, Ко Еун Хва, Чой Хван
Геун, Лее Сун Хва, Сон Дзунг Беом,
Ким Нам Доо (KR)**

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

(56) **KR-A-1020170066650**

ZHOU, P. et al. Design, synthesis and evaluation of the osimertinib analogue (C-005) as potent EGFR inhibitor against NSCLC. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2018, vol. 26, pages 6135-6145 See the entire document.

FSNLAY, M. R. V. et al. Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor. Journal of Medicinal Chemistry. 2014, vol. 57, pages 8249-8267 See the entire document.

WO-A1-2019010295

KR-A-1020170118681

(57) Настоящее изобретение относится к производному 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин и к фармацевтической композиции для предотвращения или лечения рака, содержащей это соединение в качестве действующего компонента. Это соединение проявляет высокую ингибирующую активность в отношении варианта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или дикого типа или вариантов одного или более из ERBB2 и ERBB4, и вследствие этого может применяться при лечении типов рака, при которых экспрессируются эти рецепторы. В частности, соединение проявляет высокую ингибирующую активность в отношении пролиферации линии клеток рака легких, и вследствие этого может применяться при лечении рака легких.

B1**041448****041448****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероарильному производному. Конкретно, настоящее изобретение относится к производному 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению, или его фармацевтически приемлемым солям, и к фармацевтической композиции для предотвращения или лечения рака, содержащей это соединение в качестве действующего компонента.

Возникновение рака связано с рядом факторов окружающей среды, включая химические вещества, радиацию, вирус, и с изменениями онкогенов, генов-супрессоров опухолей, генов, связанных с апоптозом и репарацией ДНК, и других подобных генов. Доскональное изучение молекулярного механизма рака является необходимым для создания таргетной противоопухолевой терапии, которая является новым терапевтическим подходом. Терапевтические средства направленного действия обычно создают с целью нацеленного воздействия на молекулы-мишени, которые являются типичными для раковых клеток. Молекулярными мишенями являются гены, связанные с путем передачи сигнала раковых клеток, ангиогенезом, клеточной матрицей, регулятором клеточного цикла, апоптозом и другими подобными процессами. Важное терапевтическое средство направленного действия, используемое в настоящее время в терапии, включает ингибиторы путей сигнальной трансдукции, включающие ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы ангиогенеза и другие подобные ингибиторы. Было обнаружено, что протеинтирозинкиназа играет важную роль в ряде злокачественных опухолей. В частности, известно, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который является рецепторной тирозинкиназой семейства ErbB, аномально активируется в ряде эпителиально-клеточных опухолей, включая немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак молочной железы, глиому, плоскоклеточный рак головы и шеи, колоректальный рак, аденокарциному прямой кишки, рак головы и шеи, рак желудка и рак предстательной железы, и активация вышеуказанной EGFR-тирозинкиназы вызывает непрекращающуюся пролиферацию клеток, инвазию окружающей ткани, отдаленные метастазы и ангиогенез, и увеличивает выживаемость опухолевых клеток.

В частности, EGFR, который является одним из рецепторов тирозинкиназы семейства ErbB, представляет собой трансмембранную тирозинкиназу, которая имеет внеклеточный лиганд-связывающий домен и внутриклеточный домен, включающий домен тирозинкиназы, и может включать EGFR (обозначаемый как ErbB1 или HER1), HER2 (обозначаемый как ErbB2 или пей), ErbB3 и ErbB4 (обозначаемый как HER4). Если лиганд связывается с рецептором, образующим гомодимер или гетеродимер, то тирозинкиназа в клетке активируется, и сигнал, стимулируемый в результате воздействия EGFR, в силу этого активирует путь сигнальной трансдукции фосфатидилинозитол-3-киназы ((PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT) (непатентный документ 0001). В частности, EGFR сверхэкспрессируется, по меньшей мере, в половине случаев немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и, в связи с этим, был проведен ряд исследований, в которых мишенью терапии являлся EGFR. Были разработаны EGFR TKI (ингибиторы тирозинкиназы), которые ингибируют активность тирозинкиназы EGFR, и типичные примеры этих лекарственных средств включают гефитиниб (IRESSA™), эрлотиниб (TARCEVA™) и лапатиниб (TYKERB™, TYVERB™).

С другой стороны, в 2004 году сообщалось, что активирующая мутация EGFR коррелирует с ответом на терапию гефитинибом при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC) (непатентный документ 0002 и 0003). В частности, известно, что указанная выше мутация EGFR подразделяется в основном на сенсibiliзирующую мутацию и мутацию резистентности, и делеция экзона 19 и точечная мутация L858R экзона 21 являются наиболее важными сенсibiliзирующими мутациями и составляют от 85 до 90% сенсibiliзирующей мутации, а мутация exon 19 del является более чувствительной к ингибиторам тирозинкиназы (TKI). С другой стороны, известно, что точечная мутация T790M экзона 20 является наиболее важной мутацией резистентности и обнаруживается, по меньшей мере, у 50% пациентов с приобретенной резистентностью (непатентный документ 0004).

Идентифицированные к настоящему времени соматические мутации включают делецию внутри рамки считывания в экзоне 19 или вставку в экзоне 20, а также точечную мутацию, при которой один остаток нуклеиновой кислоты модифицируется в экспрессируемом белке (например, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q) (непатентный документ 0005 по 0007).

Несмотря на обнаруживаемый начальный клинический эффект гефитиниба/эрлотиниба у пациентов с NSCLC с мутацией EGFR, у большинства пациентов в конце концов развивается прогрессирующий рак, когда этих пациентов подвергают лечению этими лекарственными средствами. В раннем исследовании образцов при рецидивах, была идентифицирована вторичная мутация EGFR, T790M, которая делала гефитиниб и эрлотиниб неэффективными ингибиторами активности киназы EGFR (непатентный документ от 0008 до 0009). В ходе последующего исследования было доказано, что мутация EGFR T790M обнаруживалась примерно в 50 процентах (24/48) опухолей, полученных от пациентов, которые приобрели резистентность к гефитинибу или эрлотинибу (непатентные документы 0010-0012). Вторичная генетическая модификация вызывается в положении, аналогичном остатку привратника и аллелю вторичной резистентности, связанная с тем же самым у пациентов, получающих лечение ингибитором киназы (например, T3151 в ABL при хроническом миелолейкозе (CML), резистентным к иматинибу).

Уже давно известно, что EGFR del19 или EGFR L858R, которые представляют собой мутации EGFR, являются основной причиной возникновения немелкоклеточного рака легких и рака головы и шеи, и были разработаны и в настоящее время используются в клинических исследованиях терапевтические препараты пресса и тарцева против этого типа рака. Однако при введении таких лекарственных средств онкологическим больным, наблюдалась приобретенная резистентность, вызванная вторичной мутацией EGFR, обусловленная структурой лекарственного средства. Кроме того, было обнаружено, что это действительно является основной причиной резистентности к лекарственному средству. В случаях, когда ингибиторы EGFR первого поколения использовали в среднем в течение примерно десяти месяцев, возникала приобретенная резистентность, которая представляет собой мутацию T790M, расположенную в привратнике киназы EGFR, для предотвращения лечебного действия, оказываемого ингибиторами EGFR первого поколения. Т.е. возникает двойная мутация EGFR del19 T790M или EGFR L858R T790M, для предотвращения лечебного действия, оказываемого традиционными терапевтическими средствами.

Документы, использованные при экспертизе заявки

Непатентный документ.

(Непатентный документ 0001) Nat Rev Cancer 2007;7:169-81.

(Непатентный документ 0002) Science 2004;304:1497-500.

(Непатентный документ 0003) New England Journal of Medicine 2004;350:2129-39.

(Непатентный документ 0004) Clin Cancer Res 2006; 12:6494-6501.

(Непатентный документ 0005) Fukuoka et al. JCO 2003.

(Непатентный документ 0006) Kris et al. JAMA 2003.

(Непатентный документ 0007) Shepherd et al. NEJM 2004.

(Непатентный документ 0008) Kobayashi et al. NEJM 2005.

(Непатентный документ 0009) Pao et al. PLOS Medicine 2005.

(Непатентный документ 0010) Kosaka et al. CCR 2006.

(Непатентный документ 0011) Balak et al. CCR 2006.

(Непатентный документ 0012) Engelman et al. Science 2007.

Раскрытие изобретения

Техническая задача.

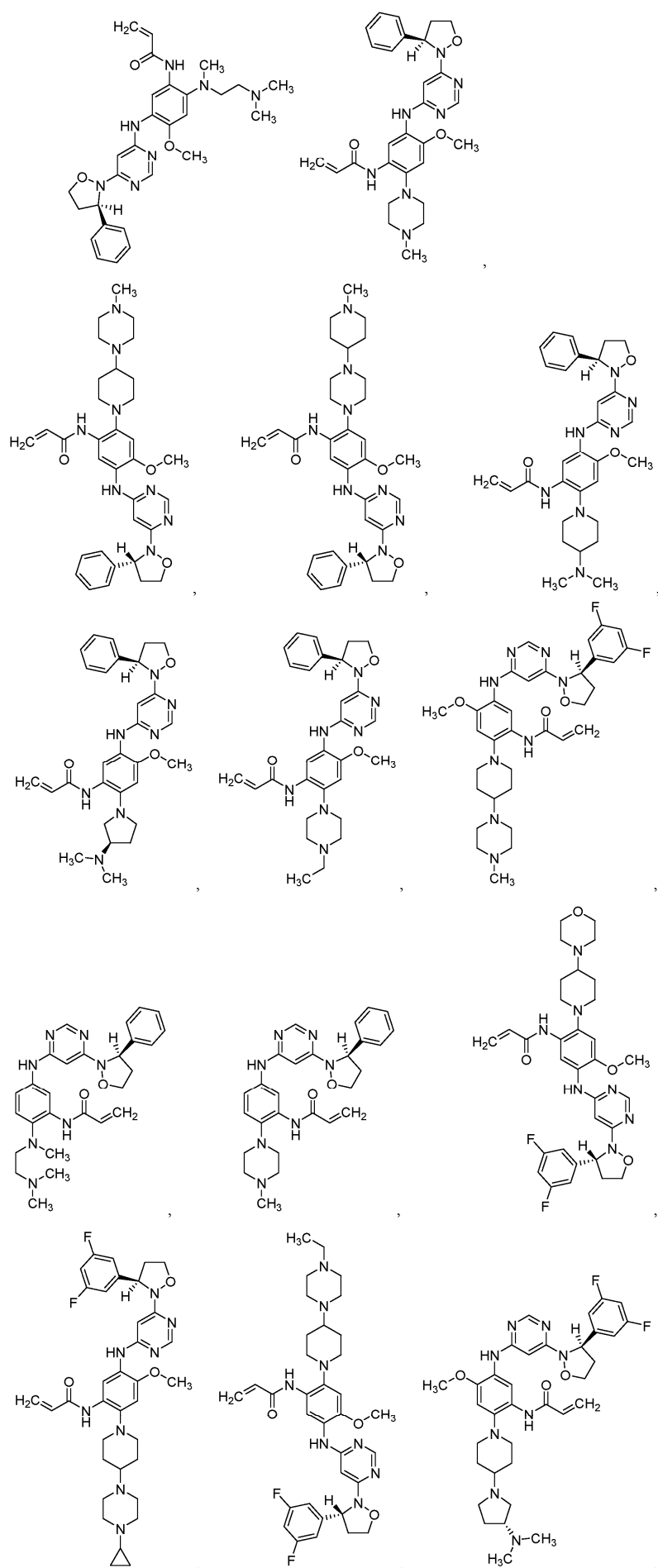
Задачей одного аспекта настоящего изобретения является создание соединения, которое обладает ингибирующим действием в отношении EGFR дикого типа или мутантного EGFR, и, поэтому, может применяться при лечении рака, и стереоизомеров, гидратов или фармацевтически приемлемых солей этого соединения.

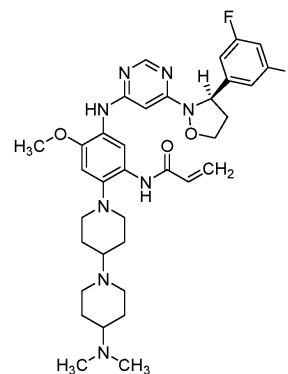
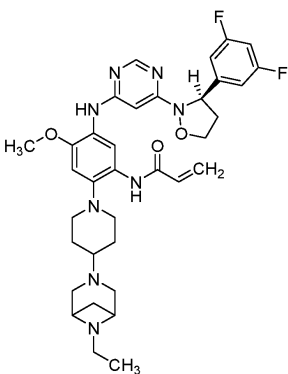
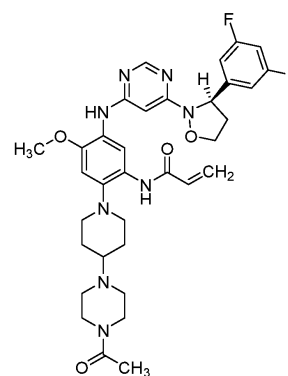
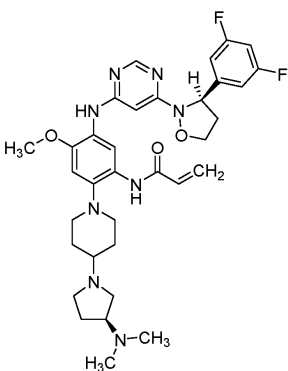
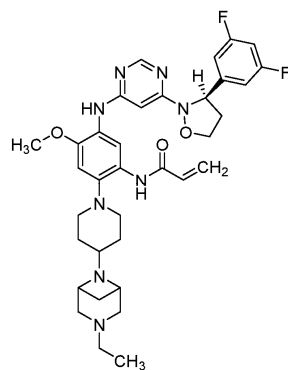
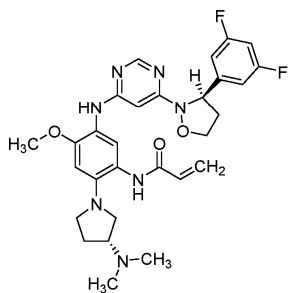
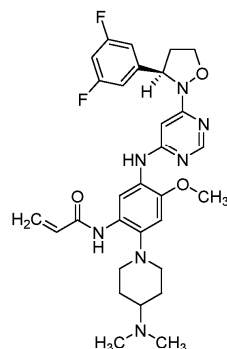
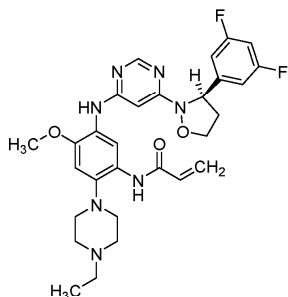
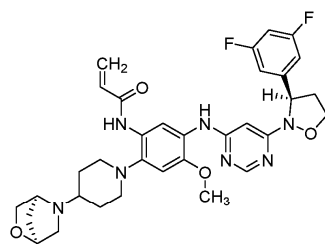
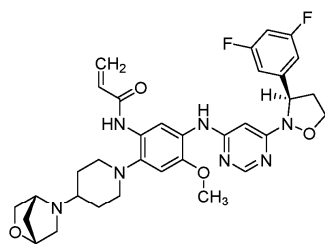
Задачей еще одного аспекта настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции для предотвращения или лечения рака, где композиция содержит соединение или фармацевтически приемлемые соли этого соединения в качестве действующего компонента.

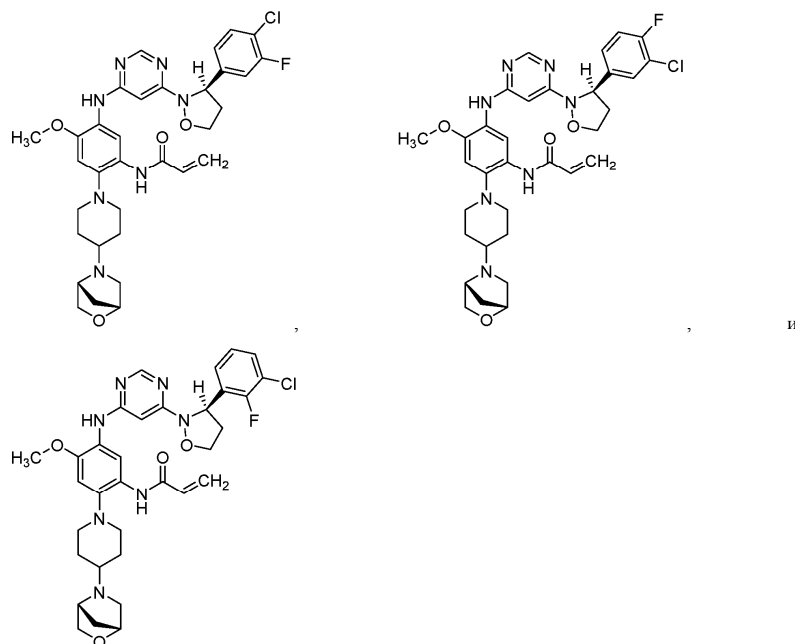
Задачей еще одного аспекта настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции, которая супрессирует EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) дикого типа или мутации EGFR для предотвращения или лечения рака.

Техническое решение задачи.

Для достижения решения поставленных выше задач, настоящее изобретение предоставляет соединение, которое представляет собой производное 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин и выбрано из группы, состоящей из:







или его фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию для предотвращения или лечения рака, где композиция содержит соединение по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемые соли этого соединения в качестве действующего компонента.

Положительные эффекты изобретения

Соединение, предлагаемое в одном аспекте настоящего изобретения и его фармацевтически приемлемые соли обладают высокой ингибирующей активностью в отношении не только мутантов EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), но также в отношении дикого типа или мутантов, по меньшей мере, одного из ERBB2 и ERBB4, и, поэтому, могут эффективно применяться при лечении типов рака, при которых эти киназы экспрессируются.

Краткое описание чертежей

На чертеже представлены результаты проведения экспериментов, в которых в ксенотрансплантат клеточной линии PDX (Exon20 ins V769_D770ins ASV) in vivo вводили перорально в течение 28 дней синтезированные в примерах соединения и затем наблюдали в течение 21 дня без введения соединений, для того чтобы проверить достигалось ли подавление рака или нет.

Наилучший вариант (варианты) осуществления изобретения

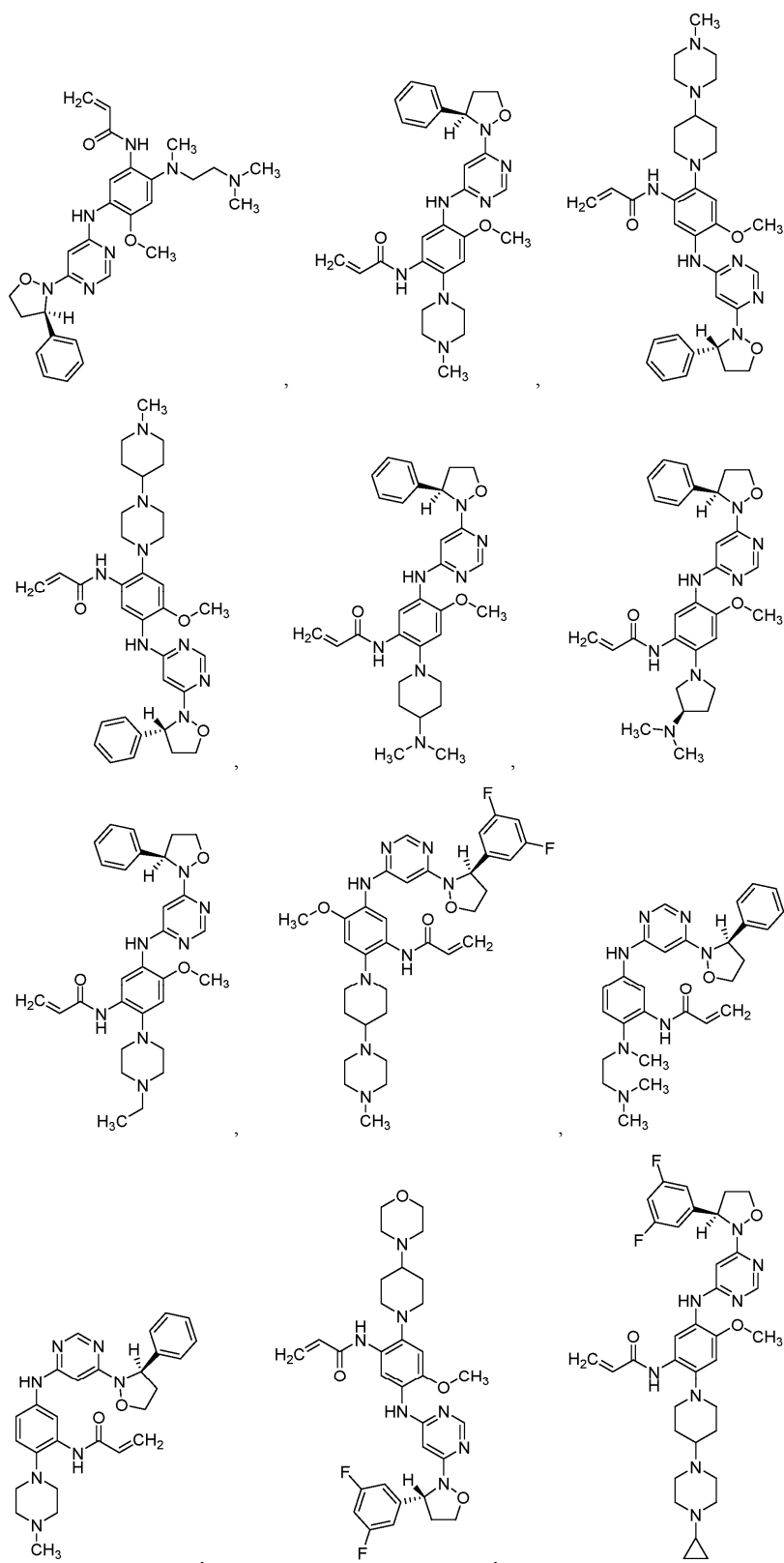
Далее, настоящее изобретение будет разъяснено более подробно со ссылкой на варианты осуществления.

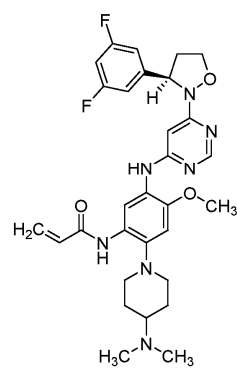
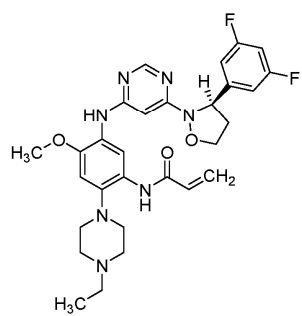
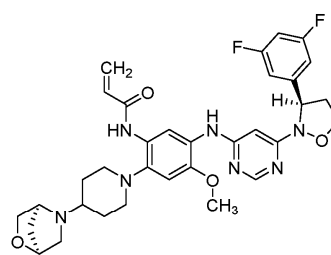
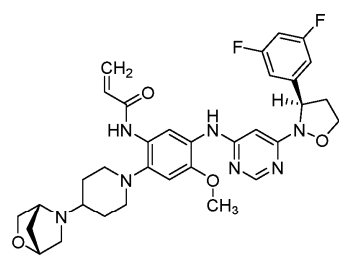
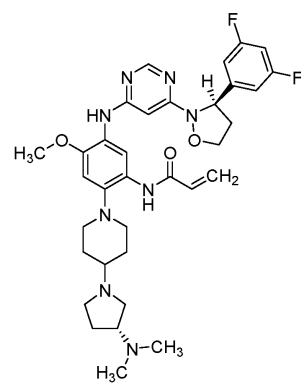
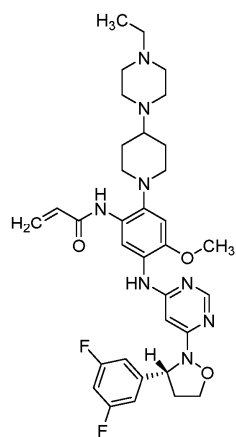
Варианты осуществления настоящего изобретения могут быть модифицированы в другие различные формы, и объем настоящего изобретения не ограничивается вариантами осуществления, разъясняемыми далее. Варианты осуществления настоящего изобретения приведены для того, чтобы предоставить обычным специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение, более полное описание настоящего изобретения.

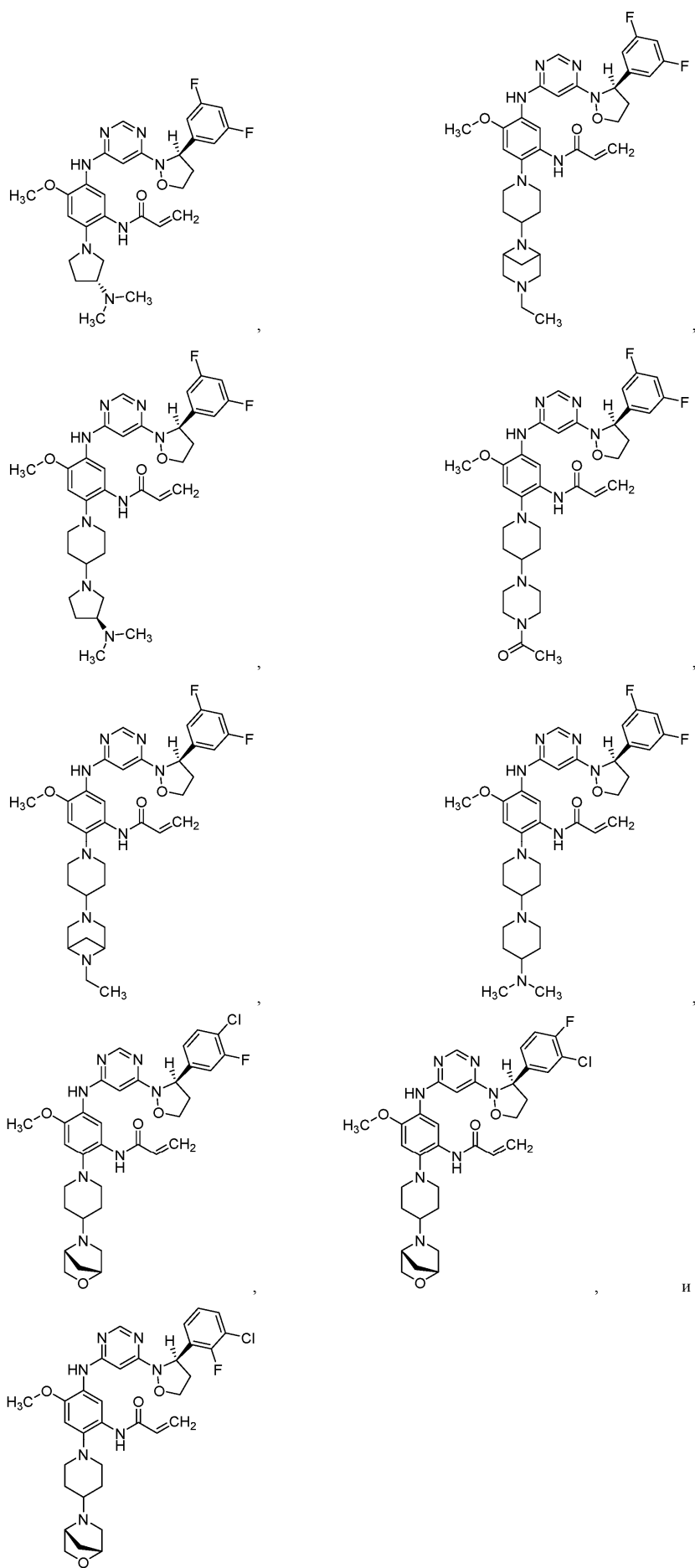
Если специально не указано иное, то, в настоящем изобретении, выражение "включать" определенный составляющий элемент означает то, что могут быть дополнительно включены другие составляющие элементы, а не то, что другие составляющие элементы исключаются.

В случае использования в настоящем изобретении символов в структурных формулах, обозначающих связывание атомов и/или групп друг с другом, символ "-" может обозначать одинарную химическую связь, а символ "=" может обозначать двойную связь. Такие символы могут не использоваться, и могут быть указаны в тех случаях, когда необходимо указать соединенные химической связью атомы или положение химической связи.

В одном аспекте настоящего изобретения предлагается соединение:

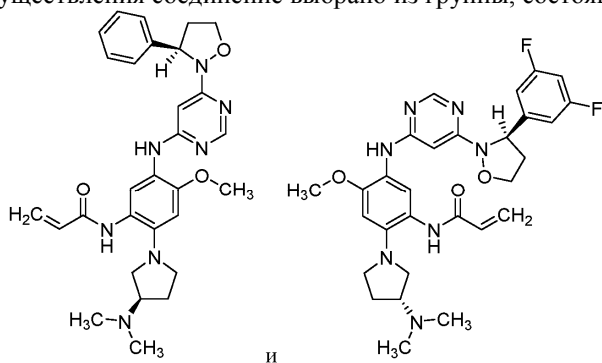






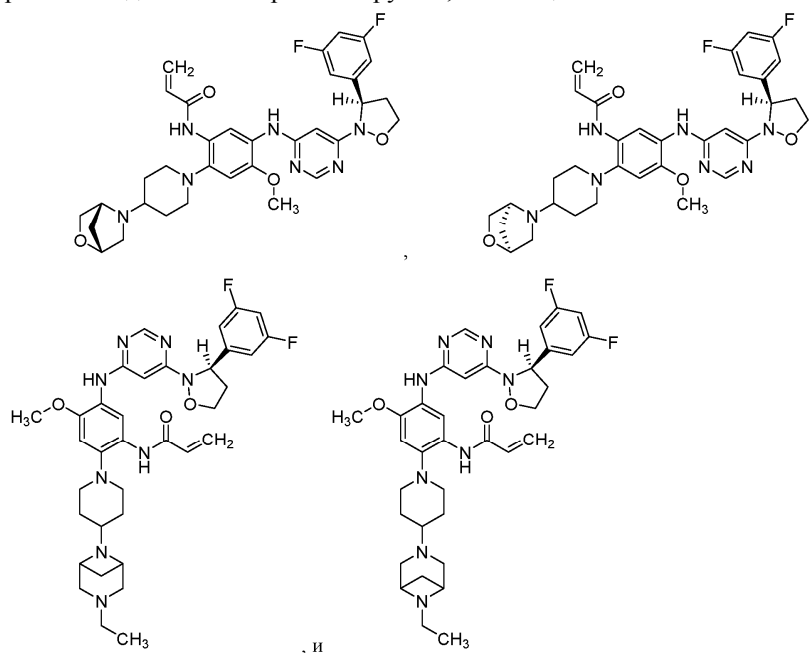
или его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



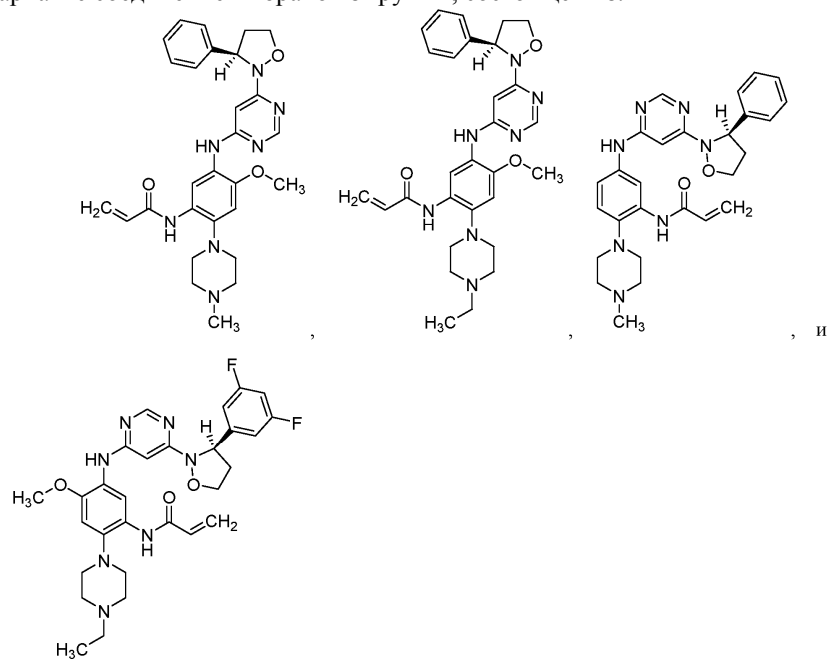
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединения выбрано из группы, состоящей из:



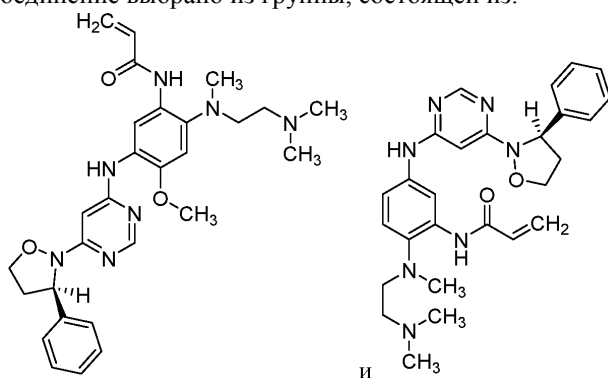
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединения выбрано из группы, состоящей из:



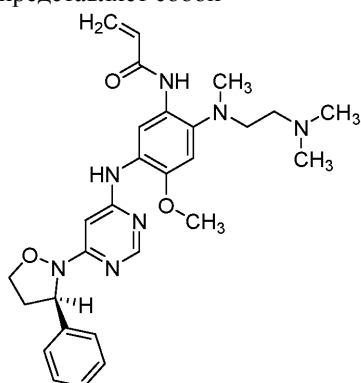
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение выбрано из группы, состоящей из:



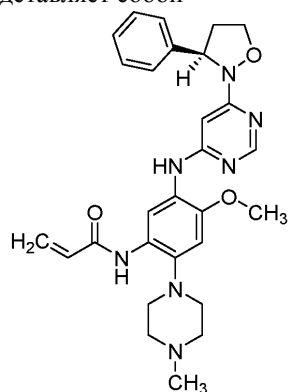
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



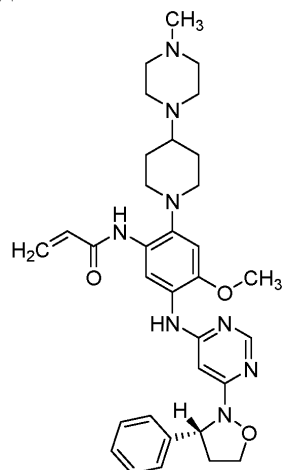
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



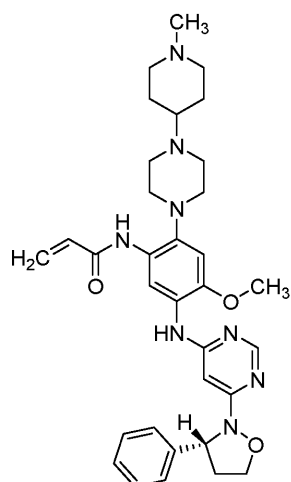
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



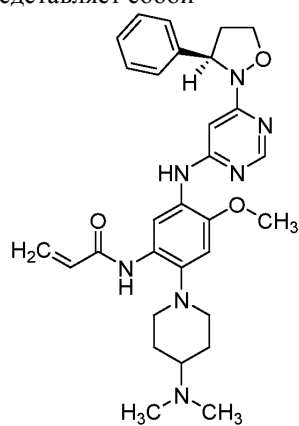
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



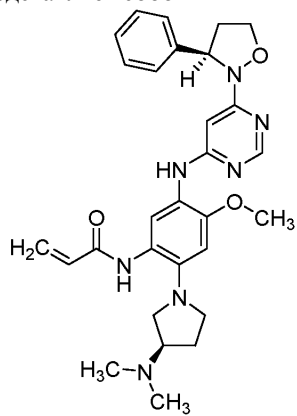
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



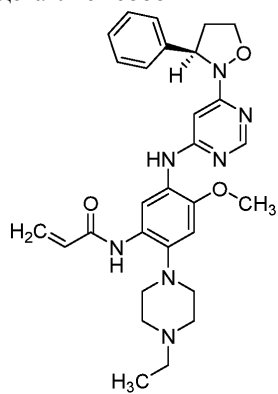
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



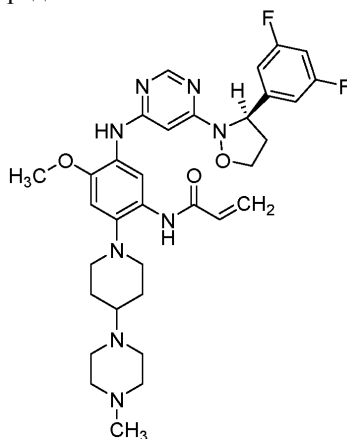
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



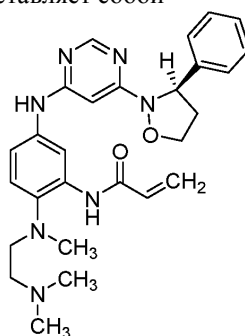
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



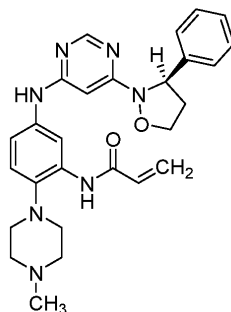
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



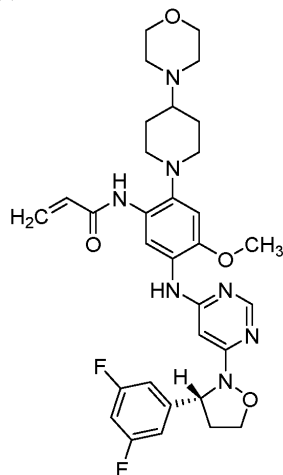
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



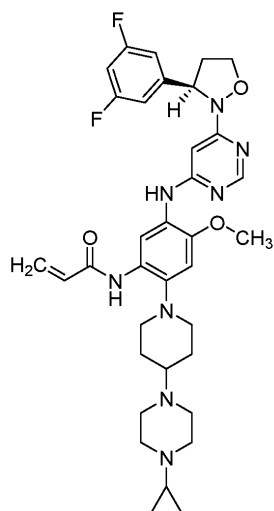
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



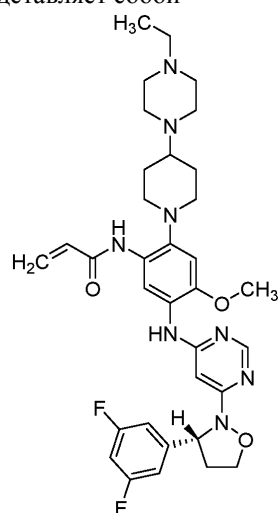
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



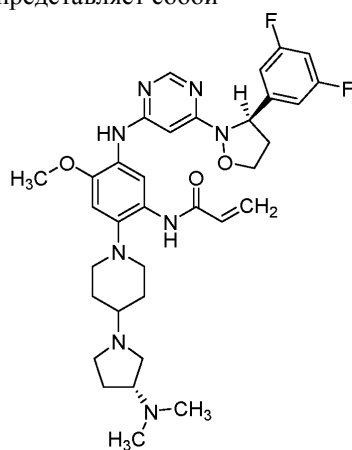
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



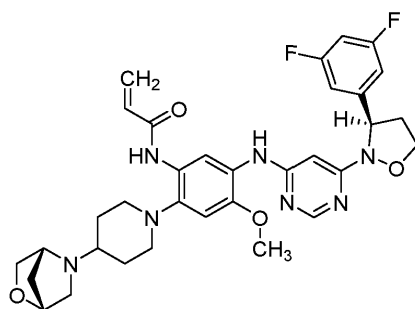
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



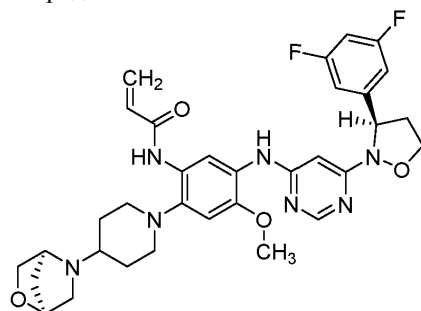
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



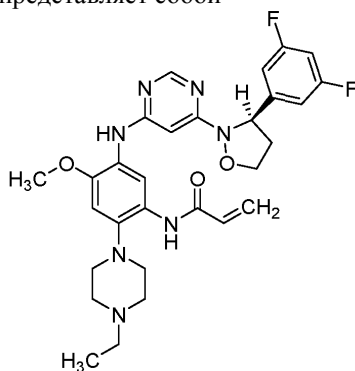
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



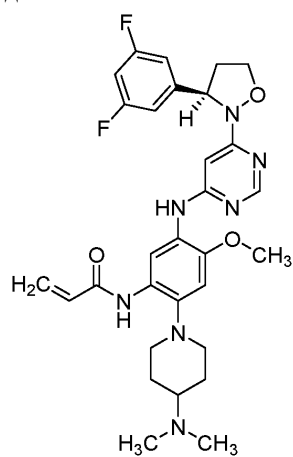
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



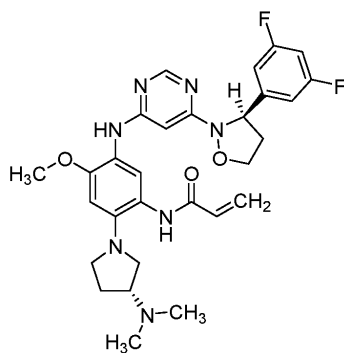
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



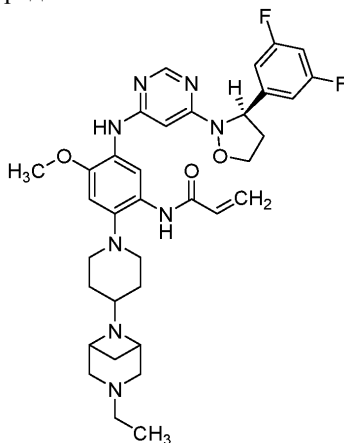
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



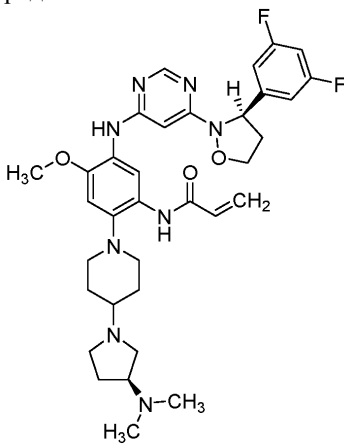
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



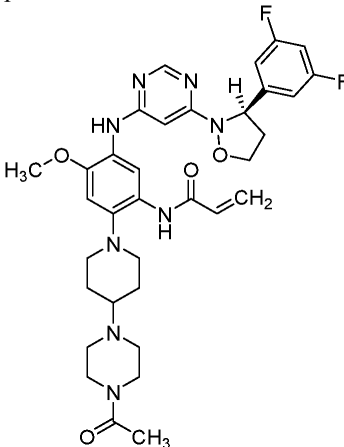
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



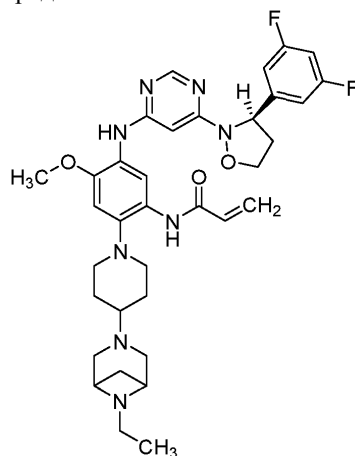
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



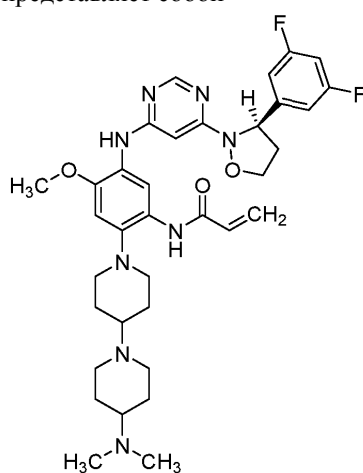
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



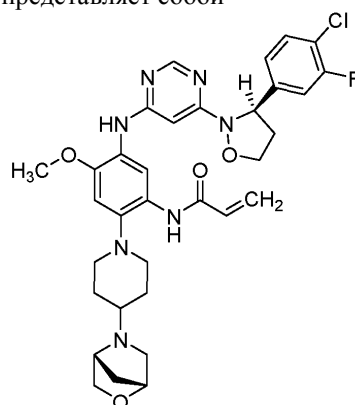
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



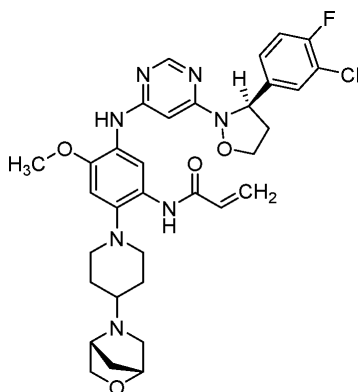
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



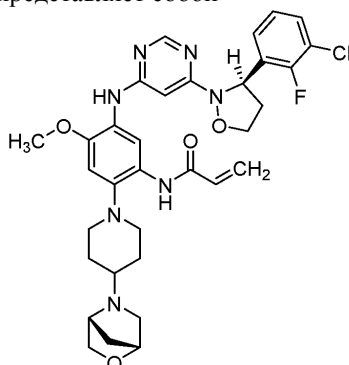
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение, выбранное из вышеуказанных производных 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин может применяться в форме его фармацевтически приемлемых солей. В частности, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль присоединения кислоты, образованную свободной кислотой. В изобретении, соль присоединения кислоты может быть получена из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, азотистая кислота, фосфористая кислота и другие подобные кислоты, из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоксилат, фенил-замещенный алканойд, гидроксикарбоксилат и алканойд, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и другие подобные кислоты, органические кислоты, такие как ацетат, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, глюконовая кислота, метансульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, фумаровая кислота и другие подобные органические кислоты. Типы таких фармацевтически приемлемых солей включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, фторид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексан-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксикарбоксилат, метоксикарбоксилат, фталат, терефталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, хлорбензолсульфонат, ксилосулфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β-гидроксикарбоксилат, гликолят, малат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие подобные соли. Соль присоединения кислоты может быть получена традиционным методом, например путем растворения производного 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетон, метилхлорид, ацетонитрил и другие подобные растворители, добавления органической кислоты или неорганической кислоты, фильтрации полученного осадка и сушки, или она может быть получена путем отгонки растворителя и избытка кислоты при пониженном давлении, затем сушки и кристаллизации в органическом растворителе. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль или соль металла, полученную с использованием основания. В качестве примера соли металла, может быть получена соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла, например, путем растворения соединения в избыточном количестве раствора гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла, фильтрации нерастворившейся соли соединения, испарения фильтрата и сушки. Фармацевтически приемлемые соли щелочных металлов могут представлять собой соли натрия, калия или кальция. Кроме того, соответствующая соль может быть получена путем реакции соли щелочного металла или щелочноземельного металла с соответствующей солью серебра (например, с нитратом серебра).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предлагается.

Фармацевтическая композиция для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, где композиция содержит соединение выбранное из вышеуказанных производных 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин или его фармацевтически приемлемые соли в качестве действующего компонента и фармацевтически приемлемый носитель. Рак у нуждающегося в лечении субъекта включает мутацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или одну или несколько киназ дикого типа или мутантных киназ, выбранных из ERBB2 и ERBB4.

Вышеуказанные соединения могут проявлять ингибирующее действие в отношении мутантов EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) и ERBB2 и ERBB4. Иными словами, вышеуказанных соединения могут ингибировать мутанты EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) или киназы дикого типа и мутантные киназы одного из ERBB2 и ERBB4.

Мутантный EGFR может представлять собой, по меньшей мере, один мутант, выбранный из группы, состоящей из EGFR Del19/T790M, EGFR L858R/T790M, EGFR L858R, EGFR Exon20 ins NPH, EGFR Exon20 ins SYD, EGFR Exon20 ins FQEA, EGFR Exon20 ins H и EGFR Exon20 ins ASV.

Мутантный ERBB2 может представлять собой Her2 Exon20 ins YVMA.

Поскольку на тип рака не накладываются ограничения, рак может представлять собой один или более типов, выбранных из группы, состоящей из псевдомиксомы, рака внутривенных желчных путей, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости рта, рака заячьей губы, грибовидного микоза, острого миелогенного лейкоза, острого лимфолейкоза, базальноклеточной карциномы, эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточной карциномы яичников, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфолейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, ампулярного рака Фатера, рака мочевого пузыря, перитонеального рака, паратиреоидного рака, рака надпочечников, рак носовой и околоносовой полости, немелкоклеточного рака легких, рак языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака головного мозга в детском возрасте, лимфомы в детском возрасте, лейкоза в детском возрасте, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почечной лоханки, рака почек, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли мягких тканей, злокачественной опухоли костей, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеочника, рак уретры, рака неизвестной первичной локализации, лимфомы желудка, рака желудка, карциноидных опухолей желудка, гастроинтестинальных стромальных опухолей, опухоли Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, рака глотки, гестационной трофобластической болезни, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака костей, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, ректальных карциноидных опухолей, рака влагалища, рака позвоночника, вестибулярной шванномы, рака поджелудочной железы, рака слюнной железы, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легкого, рака легких, плоскоклеточного рака легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевры, гематологических злокачественных новообразований и рака тимуса.

В другом варианте рак выбран из группы, состоящей из метастатического рака головного мозга, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.

В другом варианте рак представляет собой метастатический рак головного мозга.

В другом варианте рак представляет собой рак молочной железы.

В другом варианте рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Фармацевтическая композиция для лечения рака по настоящему изобретению может применяться для клинического введения, и может быть приготовлена для введения в виде различных пероральных и непероральных лекарственных форм.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать фармацевтически приемлемые носители. Примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают наполнители, объемобразующие вещества, связующие вещества, смачивающие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток, разбавители, такие как поверхностно-активные вещества, или вспомогательные вещества, и композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена вместе с ними.

Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать таблетки, пилюли, порошки, гранулы и капсулы и другие подобные формы, и такие твердые лекарственные формы могут быть приготовлены путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения, по меньшей мере, с одним вспомогательным веществом, например крахмалом, карбонатом кальция, сахарозой, лактозой или желатином и другими подобными веществами. Кроме того, помимо обычных вспомогательных веществ в лекарственной форме могут использоваться смазывающие вещества, такие как стеарат магния или тальк.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать суспензию, раствор, эмульсию и сироп, и другие подобные формы. В дополнение к воде, обычно используемой в качестве разбавителя, и парафинового масла, в эти формы могут быть введены различные вспомогательные веще-

ства, например смачивающие вещества, подсластители, ароматизаторы, консерванты, и другие подобные вещества.

Лекарственные формы для неперорального введения включают стерилизованные водные растворы, неводные растворители, суспензии, эмульсии, лиофилизированные порошки, суппозитории и другие подобные формы. В качестве неводных растворителей и суспендирующих сред могут использоваться пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат, и другие подобные вещества.

Кроме того, непероральное введение может быть осуществлено с использованием таких методов, как подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция или интраторакальная инъекция. В изобретении, для приготовления лекарственной формы для неперорального введения, фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем смешивания соединения, выбранного из вышеуказанных производных 6-(изооксазолидин-2-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин, или его фармацевтически приемлемой соли с водой вместе со стабилизатором или буфером для приготовления раствора или суспензии, которые затем расфасовывают в ампулы или флаконы, содержащие разовую дозу. Композицию стерилизуют или она может быть подвергнута стерилизации, она может содержать консерванты, стабилизирующие вещества, смачивающие вещества или эмульгаторы, соли для осморегуляции и/или вспомогательные вещества, такие как буферные вещества, а также другие полезные с терапевтической точки зрения вещества, и она может быть приготовлена с использованием обычных методов смешивания, грануляции или нанесения покрытия.

Далее, настоящее изобретение будет подробно разъяснено на примерах вариантов осуществления и на экспериментальных примерах. Однако приведенные далее варианты осуществления и экспериментальные примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Условия проведения анализа и очистки.

Соединения, синтезированные в примерах вариантов осуществления настоящего изобретения, очищали или анализировали их структуру при следующих условиях проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

1) Условия проведения анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

Условия проведения анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) (система для сверхэффективной жидкостной хроматографии ACQUITY UPLC H-Class Core System).

Использовали систему для сверхэффективной жидкостной хроматографии (ACQUITY UPLC PDA Detector) фирмы Waters, оборудованную масс-детектором QDA фирмы Waters. Использовали колонку Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 X 50 мм), и температура колонки составляла 30°C.

В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,1% муравьиной кислоты, а в качестве подвижной фазы В использовали ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты.

Условия градиентного элюирования (3 мин при 10-100% В, расход=0,6 мл/мин).

Очистка методом препаративной жидкостной хроматомасс-спектрометрии (Pre-LCMS).

Использовали автоматизированную систему очистки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) (система для отбора образцов 2767, модуль для бинарного градиента 2545, детектор с фотодиодной матрицей 2998) фирмы Waters, оборудованную масс-детектором QDA фирмы Waters. Использовали колонку Waters SunFire® Prep C18 OBDTM (5 мкм, 19 X 50 мм), и температуру колонки поддерживали при комнатной температуре.

В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,035% трифторуксусной кислоты, а в качестве подвижной фазы В использовали метанол, содержащий 0,035% трифторуксусной кислоты.

Условия градиентного элюирования (10 мин при 15-100% В, расход=25 мл/мин).

Система Prep-150LC для очистки методом препаративной жидкостной хроматографии с использованием УФ-спектрометрии.

Использовали систему Prep 150 LC (модуль для четверного градиента 2545, детектор с фотодиодной матрицей 2998, коллектор фракций²) фирмы Waters. Использовали колонку Waters XTERRA® Prep RP18 OBDTM (10 мкм, 30 X 300 мм), и температуру колонки поддерживали при комнатной температуре.

Условия градиентного элюирования (120 мин при 3-100% В, расход=40 мл/мин).

2) Анализ методом ЯМР.

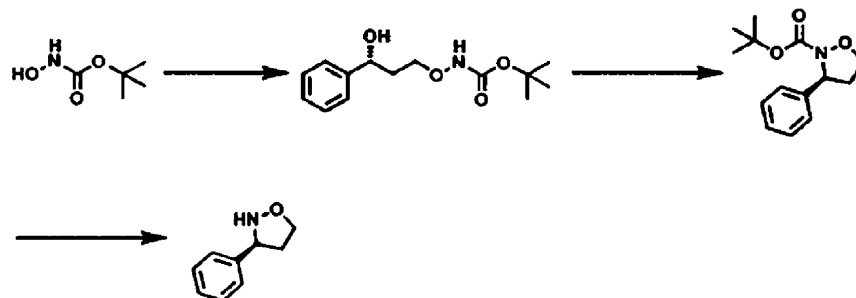
Анализ методом ЯМР проводили с использованием ЯМР-спектрометра AVANCE III 400 или AVANCE III 400 HD фирмы Bruker, и данные представляли в ppm (частей на миллион (5)).

Применяемые производимые промышленностью химические реагенты использовали без дополнительной очистки. В настоящем изобретении, под комнатной температурой подразумевают температуру приблизительно от 5 до 40°C, например от 10 до 30°C, или, например, от 20 до 27°C, но эти примеры не ограничивают диапазон для комнатной температуры. Для концентрирования под пониженным давлением и для удаления растворителя перегонкой использовали роторный испаритель.

Примеры синтеза.

1) Синтез производных изоксазолидина.

Пример синтеза 1. Получение (S)-3-фенилизоксазолидина



Стадия 1. Получение трет-бутил-(R)-(3-гидрокси-3-фенилпропокси)карбамата.

Трет-бутилгидроксикарбамат (7,8 г, 58,6 ммоль) растворяли в диметилформамиде (140 мл), затем добавляли гидрид натрия (2,58 г, 64,5 ммоль) при 0°C и проводили реакцию в течение 30 мин. Затем медленно добавляли по каплям (R)-3-хлор-1-фенилпропан-1-ол (5 г, 29,3 ммоль), растворенный в диметилформамиде (10 мл), в течение 10 мин при 0°C, и перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония для прерывания реакции, затем проводили экстракцию, используя этилацетат и солевой раствор. Органические слои объединяли. Органический слой сушили, используя сульфат натрия, и концентрировали, затем очищали жидкостной хроматографией среднего давления (этилацетат/н-гексан) с получением целевого соединения трет-бутил-(R)-(3-гидрокси-3-фенилпропокси)карбамата (2,8 г, 68%).

MS (m/z): 150,17 [M+1]⁺, UPLC время удержания (мин): 1,51.

Стадия 2. Получение трет-бутил-(S)-3-фенилизоксазолидин-2-карбоксилата Трет-бутил-(R)-(3-гидрокси-3-фенилпропокси)-карбамат (2,55 г, 94,54 ммоль), полученный выше на стадии 1 примера синтеза 1, и триэтиламин (3,13 мл, 22,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и охлаждали до 0°C.

Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (1 мл, 13 ммоль), затем проводили реакцию в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали с использованием солевого раствора и дихлорметана, и органические слои объединяли. Органический слой сушили, используя сульфат натрия, затем концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения трет-бутил-3-фенилизоксазолидин-2-карбоксилата, который использовали в следующей реакции без очистки.

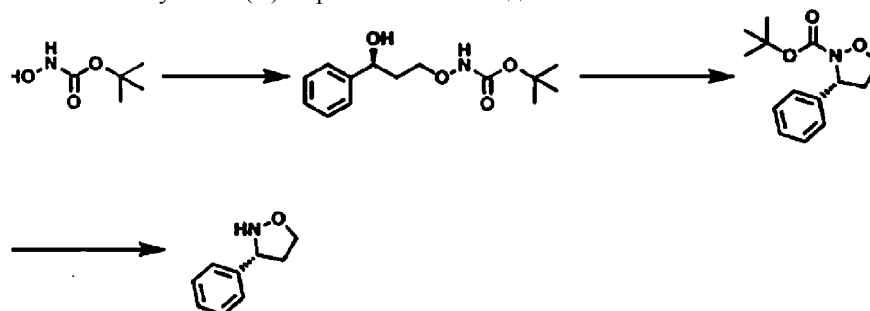
MS (m/z): 194,13 [M+1]⁺, UPLC время удержания (мин): 1,69.

Стадия 3. Получение (S)-3-фенилизоксазолидина.

Трет-бутил-3-фенилизоксазолидин-2-карбоксилат (2,3 г), полученный выше на стадии 2 примера синтеза 1, растворяли в дихлорметане (90 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (14 мл) и проводили реакцию в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия, и органические слои объединяли. Органический слой сушили, используя сульфат натрия, и концентрировали под вакуумом и очищали, используя жидкостную хроматографию среднего давления (тетрагидрофуран/н-гексан), с получением целевого соединения 3-фенилизоксазолидина (1,3 г, 94%).

MS (m/z): 150,08 [M+1]⁺, UPLC время удержания (мин): 0,72.

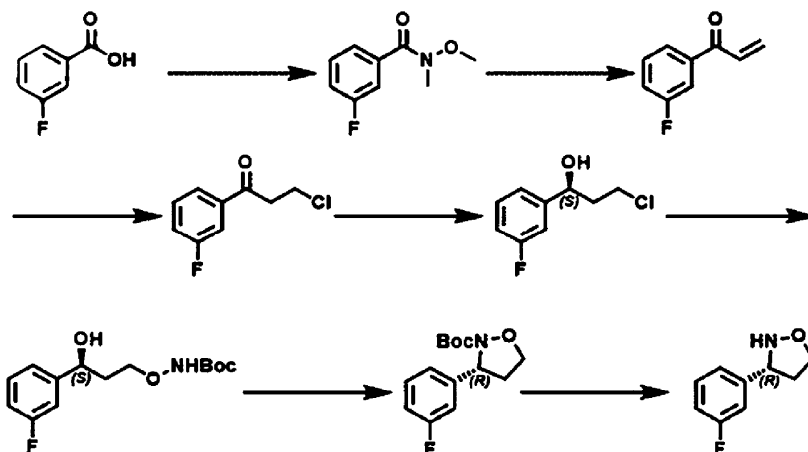
Пример синтеза 2. Получение (R)-3-фенилизоксазолидина



Соединение примера синтеза 2 получали, используя метод, аналогичный методу примера синтеза 1, и использовали это соединение в синтезе соединений примеров, приведенных в табл. 1.

MS (m/z): 150,08 [M+1]⁺, UPLC время удержания (мин): 0,72.

Пример синтеза 3. Получение (R)-3-(3-фторфенил)-изоксазолидина



Стадия 1. Получение 3-фтор-N-метокси-N-метилбензамида.

3-Фторбензойную кислоту (90 г, 642,35 ммоль, 1 экв) растворяли в пиридине (150 мл), затем добавляли N-метокси-метанамин (75,19 г, 770,81 ммоль, 1,2 экв, HCl). Затем добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI; 147,77 г, 770,81 ммоль, 1,2 экв) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=3:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и на пластинке обнаруживали новые пятна с низкой полярностью. Для удаления растворителя пиридина проводили концентрирование под вакуумом, и для экстракции в органический слой использовали дихлорметан (DCM; 500 мл), хлористоводородную кислоту (500 мл, 2N) и солевой раствор (200 мл). Органический слой сушили, используя сульфат натрия, и концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения 3-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (110 г, 600,50 ммоль, 93,49% выход) в форме желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,47-7,40 (м, 1H), 7,39-7,38 (м, 2H), 7,14-7,13 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Стадия 2. Получение 1-(3-фторфенил)проп-2-ен-1-она.

3-Фтор-N-метокси-N-метилбензамид (110 г, 600,50 ммоль, 1 экв), полученный на стадии 1 примера синтеза 3, растворяли в тетрагидрофуране (THF; 1 л), и затем при 0°C добавляли по каплям бром(винил)магний (1M, 630,53 мл, 1,05 экв) при 78°C. Затем, реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=4:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и на пластинке обнаруживали новые пятна с низкой полярностью. Добавляли хлористоводородную кислоту (4N, 500 мл) для завершения реакции, и экстрагировали в органический слой, используя метил-трет-бутиловый эфир (MTBE; 2000 мл) и солевой раствор (500 мл). Органический слой сушили, используя сульфат натрия, затем концентрировали под вакуумом. Сконцентрированное соединение очищали, используя хроматографию (петролейный эфир/этилацетат=30/1), с получением целевого соединения 1-(3-фторфенил)проп-2-ен-1-она (80 г, 532,80 ммоль, 88,73% выход) в форме желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,65 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,04 (дд, J=17,2, 10,4 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,90 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H).

Стадия 3. Получение 3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-она.

1-(3-Фторфенил)проп-2-ен-1-он (71 г, 472,86 ммоль, 1,0 экв), полученный на стадии 2 примера синтеза 3, растворяли в дихлорметане (DCM; 71 мл), затем добавляли HCl/диоксан (4M, 295,54 мл, 2,5 экв) при 0°C. Затем, реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 15°C. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=10:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и обнаруживали пятно целевого соединения. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем добавляли дихлорметан (DCM; 450 мл) и воду (200 мл*5) для экстракции в органический слой, который сушили, используя сульфат натрия, и концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения 3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-она (73 г, 391,19 ммоль, 82,73% выход) в форме твердого желтого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =7,78-7,72 (м, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,37-7,24 (м, 1H), 3,93 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,46 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Стадия 4. Получение (S)-3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола.

(3aR)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло-[1,2-c][1,3,2]оксазаборол (1M, 32,15 мл, 0,1 экв) растворяли в тетрагидрофуране (THF; 1,2L), затем добавляли по каплям комплекс борана с тетрагидрофураном (BH₃THF; 1M, 186,48 мл, 0,6 экв) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем, к реакционной смеси добавляли по каплям при 0°C 3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-он, полученный на стадии 3 примера синтеза 3 (60 г, 309,02 ммоль, 1 экв), разбавленный в тетрагидрофуране. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=5:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и обнаруживали на пластинке пятна целевого соедине-

ния. Реакцию прерывали путем добавления метанола (100 мл) при 0°C, и растворитель испаряли под вакуумом. Сконцентрированное соединение экстрагировали в органический слой, используя дихлорметан (DCM; 100 мл*3) и раствор хлорида аммония (NH₄Cl) (300 мл). Органический слой сушили, используя сульфат натрия, и концентрировали под вакуумом. Сконцентрированное соединение очищали, используя хроматографию на силикагеле (PE:EA=50:1-5:1), с получением (3)-3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола (140 г, 664,2 ммоль, 71,65% выход, 89,49% чистота, 65,5% е.е) в форме бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,33 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 2H).

Стадия 5. Получение трет-бутил-(S)-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропокси)карбамата.

Трет-бутилгидрокарбамат (50,4 г, 378,52 ммоль, 1,05 экв) растворяли в диметилформамиде (DMF; 500 мл), и добавляли при 0°C в атмосфере азота гидрид натрия (NaH; 15,86 г, 396,55 ммоль, 60% чистота, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 10°C, и добавляли по каплям при 0°C (1R)-3-хлор-1-(3-фторфенил)пропан-1-ол, полученный на стадии 4 примера синтеза 3, разбавленный в диметилформамиде (DMF; 180 мл), затем перемешивали в течение 16 ч при 10°C. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=2:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и было обнаружено целевое соединение. Добавляли водный раствор хлорида аммония (3 л) для прерывания реакции, и экстрагировали в органический слой, используя этилацетат (2000 мл) и солевой раствор (2000 мл). Органический слой сушили, используя хлорат натрия, затем концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-(S)-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропокси)карбамата (176 г, 616,87 ммоль, 85,56% выход) в форме ярко-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,67-7,64 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,88-6,81 (м, 1H), 4,99-4,84 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,42-1,39 (м, 9H).

Стадия 6. Получение трет-бутил-(R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата.

Трет-бутил-(S)-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропокси)-карбамат, полученный на стадии 5 примера синтеза 3 (88 г, 308,44 ммоль, 1 экв), и Et₃N (93,63 г, 925,31 ммоль, 128,79 мл, 3 экв) растворяли в дихлорметане (DCM; 1 л), затем медленно добавляли при 0°C безводную метансульфоновую кислоту (80,59 г, 462,65 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 20°C. Анализ методом тонкослойной хроматографии (TLC) (PE:EA=3:1) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и были обнаружены пятна новых соединений. Добавляли воду (2000 мл) для завершения реакции, и экстрагировали в органический слой, используя дихлорметан (DCM; 200 мл*3). Органический слой сушили, используя сульфат натрия, затем концентрировали под вакуумом. Сконцентрированное соединение очищали, используя хроматографию (PE:EA=50:1-5:1), с выделением 88 г целевого соединения, имеющего величину энантиомерной чистоты 82,5% е.е. Целевое соединение очищали, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (SFC) (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-MeOH]; B%: 15-15%, 3,4 мин; 380 мин), с получением белого твердого вещества трет-бутил-(R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата (51 г, 189,66 ммоль, 30,74% выход, 99,4% чистота).

Энантиомерную чистоту трет-бутил-(R)-3-(3-фторфенил)-изоксазолидин-2-карбоксилата, полученного на стадии 6, определяли с использованием сверхкритической флюидной хроматографией (SFC) при следующих условиях.

Прибор: CAS-WH-ANA-SFC-C (SHIMADZU LC-30ADsf).

Колонка: Amucoat 50 X 4,6 мм I.D., 3 мкм.

Подвижная фаза: фаза А для CO₂, и фаза В для MeOH (0,05% DEA).

Градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO₂ от 5% до 40%.

Расход: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица (PDA).

Температура колонки: 35°C, противодавление: 10,0 МПа.

В случае когда энантиомерная чистота трет-бутил-(R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилата, полученного на стадии 6, была низкой, проводили очистку, используя следующие условия проведения сверхкритической флюидной хроматографии (SFC), с получением требуемого энантиомера в форме желтой жидкости.

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 15-15%, 3,8 мин; 600 мин).

Стадия 7. Получение (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидина.

Трет-бутил-(3R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин-2-карбоксилат (50 г, 185,94 ммоль, 1 экв) растворяли в этилацетате (EA; 200 мл), затем добавляли при 0°C HCl/EtOAc (4M, 300 мл, 6,45 экв). Затем, реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 10°C. Анализ методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LCMS) показывал, что весь исходный материал прореагировал, и проводили концентрирование под вакуумом с получением твердого вещества. (R)-3-(3-фторфенил)изоксазолидин получали в форме белого твердого вещества (32 г, 150,26 ммоль, 80,81% выход, 95,62% чистота, 100% е.е HCl).

MS: m/z 168,2 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,53-7,43 (м, 2H), 7,39 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 5,01 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H).

На стадии 7 для энантиомерной очистки или анализа соединения использовали следующие условия.

Прибор: CAS-WH-ANA-SFC-C (SHIMADZU LC-30ADsf).

Колонка: Chiralpak AY-3 50 X 4,6 мм I.D., 3 мкм.

Подвижная фаза: фаза А для CO_2 , и фаза В для IPA (0,05% DEA).

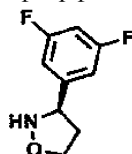
Градиентное элюирование: В в А от 5 до 40%.

Расход: 3 мл/мин; детектор: фотодиодная матрица (PDA).

Температура колонки: 35°C, противодавление: 10,0 Мпа.

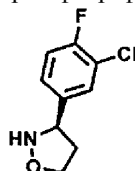
Соединения примеров синтеза 4-52 получали, используя методы, аналогичные приведенным выше методам примеров синтезов 1-3, и соединения примеров по настоящему изобретению получали, используя соединения примеров синтезов 1-52.

Пример синтеза 4. Получение (R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидина



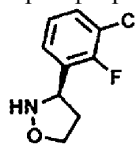
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,36-7,27 (м, 3H), 5,04-4,98 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,25-4,19 (дд, $J=7,6, 15,2$ Гц, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,56-2,51 (м, 1H).

Пример синтеза 9. Получение (R)-3-(3-хлор-4-фтор-фенил)изоксазолидина



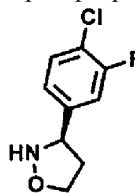
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,82-7,89(дд, $J=2,7,2$, 1H), 7,56-7,51(с, $J=15,6$, 2H), 5,0-4,96(м, 1H), 4,46-4,4(м, 1H), 4,24-4,20(м, 1H), 2,85-2,82(м, 1H), 2,54-2,52(м, 1H).

Пример синтеза 10. Получение (R)-3-(3-хлор-2-фтор-фенил)изоксазолидина



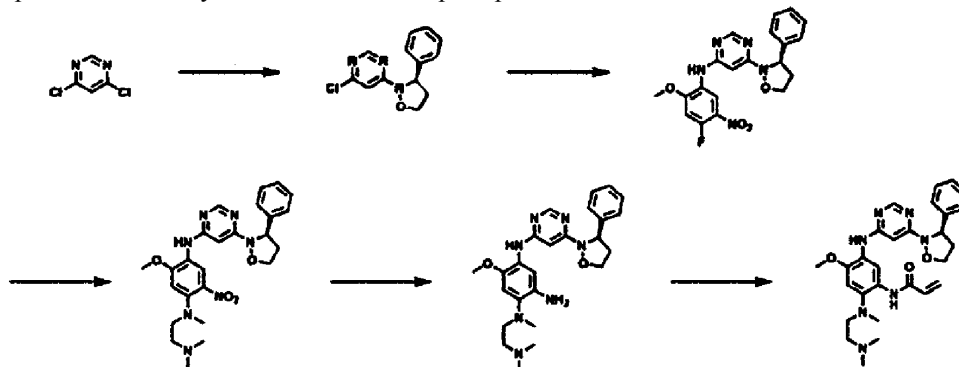
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,49-7,42 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H).

Пример синтеза 13. Получение (R)-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)изоксазолидина



2) Получение соединений примеров по настоящему изобретению.

Пример синтеза 1. Получение соединения примера 4



Стадия 1. Получение (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидина.

4,6-дихлорпиримидин (500 мг, 3,36 ммоль) и (R)-3-фенилизоксазолидин (526 мг, 3,52 ммоль) растворяли в растворителе диметилсульфоксиде (DMSO , 7 мл), и реакционный раствор перемешивали в те-

чение 30 мин при 60°C. После завершения реакции, проводили экстракцию, используя этилацетат и воду. Отделенный органический слой промывали с использованием солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали под вакуумом и очищали жидкостной хроматографией среднего давления (этилацетат/гексан) с получением целевого соединения (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидина (800 мг, 91%) в форме прозрачной жидкости.

MS(m/z): 262,07[M+1], UPLC время удержания (мин): 1,58.

ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (с, 1H), 7,42-7,22 (м, 5H), 7,09 (с, 1H), 5,56-5,43 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H).

Стадия 2. Получение (R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин.

(R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидин, полученный на стадии 1 примера синтеза 1 (800 мг, 3,06 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилин (626 мг, 3,36 ммоль) и карбонат калия (1267 мг, 9,17 ммоль) добавляли в вторбутанол (12 мл) и растворяли в нем, затем подвергали обработке ультразвуком в течение 5 мин в атмосфере азота для удаления газов. К реакционной смеси добавляли трис(дибензилденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃; 280 мг, 0,306 ммоль) и Xphos (146 мг, 0,306 ммоль), и затем перемешивали в течение 1 ч при 100°C. После завершения реакции, проводили фильтрацию, используя целит, затем промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, затем очищали жидкостной хроматографией среднего давления (этилацетат/гексан) с получением целевого соединения (960 мг, 76%).

MS(m/z): 412,13[M+1], UPLC время удержания (мин): 1,70.

ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,47-7,21 (м, 6H), 6,79 (с, 1H), 5,59-5,46 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,94-3,76 (м, 1H), 2,87-2,71 (м, 1H), 2,36-2,19 (м, 1H).

Стадия 3. Получение (R)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-2-нитро-N4-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)бензол-1,4-тиамина.

(R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенил-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин, полученный на стадии 2 примера синтеза 1 (100 мг, 0,243 ммоль), и карбонат калия (67,2 мг, 0,486 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO; 1,5 мл). Затем добавляли N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-тиамин (0,035 мл, 0,267 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 70°C. После завершения реакции, проводили экстракцию, используя этилацетат и воду. Отделенный органический слой промывали с использованием солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения (110 мг, 92%), которое использовали в следующей реакции без очистки.

MS(m/z): 494,24[M+1], UPLC время удержания (мин): 1,23.

Стадия 4. Получение (R)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-N4-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,2,4-триамина.

(R)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-2-нитро-N4-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,4-тиамин, полученный на стадии 3 примера синтеза 1 (110 мг, 0,223 ммоль), и SnCl₂ · 2H₂O (251 мг, 1,114 ммоль) растворяли в этилацетате (1,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 50°C.

Температуру реакционного раствора понижали до комнатной температуры, и добавляли по каплям водный раствор аммиака до тех пор, пока не достигали величины pH 5. К реакционной смеси добавляли безводный карбонат натрия для достижения pH 7. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали много раз этилацетатом. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения (90 мг, 87%), который использовали в следующей реакции без очистки.

MS(m/z): 464,27[M+1], UPLC время удержания (мин): 1,03.

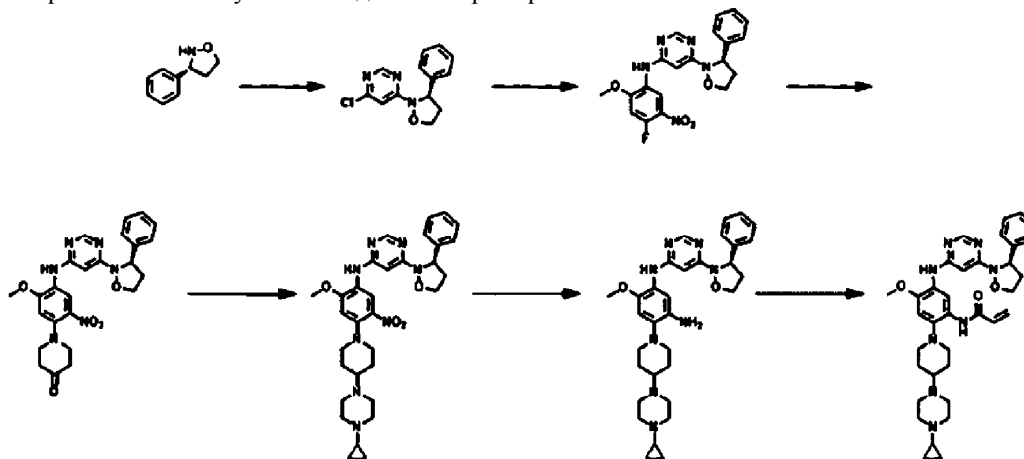
Стадия 5. Получение (R)-N-(2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-4-метокси-5-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида.

(R)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-N4-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин, полученный на стадии 4 примера синтеза 1 (85 мг, 0,183 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF; 1,5 мл) и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (NaHCO₃; 1,5 мл). При интенсивном перемешивании при 0°C добавляли медленно по каплям акрилоилхлорид (30 мкл, 0,367 ммоль), разбавленный в тетрагидрофуране (THF; 0,5 мл). После 10 мин перемешивания, проводили экстракцию, используя этилацетат и дистиллированную воду. Отделенный органический слой сушили, используя безводный сульфат натрия. Фильтрат концентрировали под вакуумом, затем очищали, используя систему для препаративной жидкостной хроматографии Prep-150 LC с получением целевого соединения (58 мг, 61%).

MS(m/z): 518,28[M+1], UPLC время удержания (мин): 1,11.

ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,15 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,61-6,35 (м, 3H), 5,90-5,75 (м, 1H), 5,60-5,43 (м, 1H), 4,23-4,06 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,20-3,06 (м, 2H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,77 (с, 6H), 2,73-2,65 (м, 3H), 2,42-2,27 (м, 1H).

Пример синтеза 2. Получение соединения примера 56



Стадия 1. Получение (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидина.

4,6-Дихлорпиримидин (4,23 г), (R)-3-фенилизоксазолидин (6 г), полученный в примере синтеза 2, и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA; 18,91 мл) растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO; 135 мл). Проводили реакцию в течение 30 мин при 80°C. Добавляли к реакционной смеси этилацетат для разбавления, затем экстрагировали, используя этилацетат и солевой раствор. Органические слои объединяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, затем очищали, используя жидкостную хроматографию среднего давления (этилацетат/н-гексан), с получением целевого соединения (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидина (48,6%).

Стадия 2. Получение (R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитро-фенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин.

4-Фтор-2-метокси-5-нитроанилин (4,23 г), (R)-2-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенилизоксазолидин, полученный на стадии 1 примера синтеза 2 (1,84 г), и карбонат калия (2,56 г) растворяли во вторбутаноле (20,60 мл). Температуру реакционного раствора повышали до 60°C, затем в реакционную смесь добавляли раствор xphos (0,295 г) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (Pd₂(dba)₃; 0,425 г). Проводили реакцию в течение 120 мин при 100°C. После завершения реакции, органический слой концентрировали под вакуумом и очищали, используя жидкостную хроматографию среднего давления (этилацетат/н-гексан), с получением целевого соединения (R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-амин (58,9% выход).

Стадия 3. Получение (R)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-она.

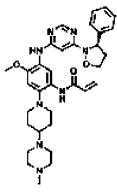
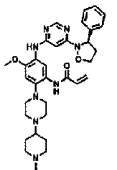
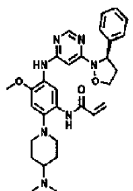
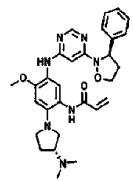
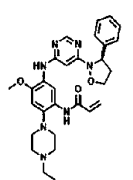
(R)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин, полученный на стадии 2 примера синтеза 2 (1,6 г), растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO; 15 мл) и затем добавляли к реакционному раствору карбонат калия (1,98 г) и пиперидин-4-она гидрохлорид (1,45 г). Затем проводили реакцию в течение 120 мин при 70°C. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляли воду для разбавления реакционного раствора. Проводили экстракцию, используя этилацетат и солевой раствор, затем органический слой концентрировали под вакуумом и очищали, используя жидкостную хроматографию среднего давления (дихлорметан/метанол), с получением целевого соединения (R)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)-амино)фенил)пиперидин-4-она (96% выход).

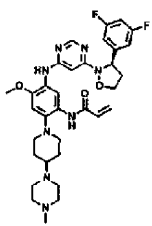
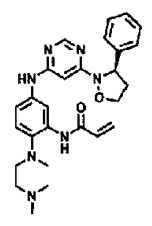
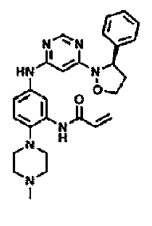
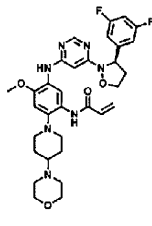
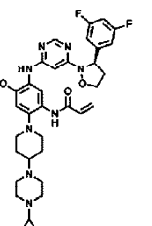
Стадия 4. Получение (R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин.

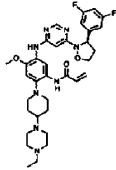
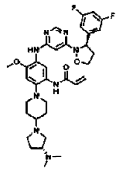
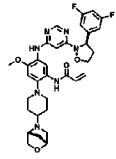
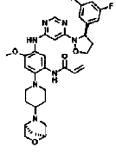
(R)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-он, полученный на стадии 3 примера синтеза 2 (1,8 г), растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли 1-циклопропилпиперазин (0,495 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (1,45 г). Реакцию проводили в течение 16 ч при комнатной температуре. Прерывали реакцию путем добавления 2 нормального водного раствора гидроксида натрия, и проводили экстракцию, используя дихлорметан и солевой раствор. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали, используя жидкостную хроматографию среднего давления (дихлорметан/метанол), с получением целевого соединения (R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-амин (73,5% выход).

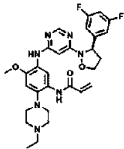
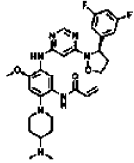
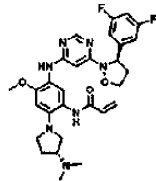
Стадия 5. Получение (R)-4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-6-метокси-N1-(6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)бензол-1,3-тиамина.

(R)-N-(4-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил)-6-(3-фенилизоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-амин, полученный на стадии 4 примера синтеза 2 (1,6 г) растворяли в этилацетате (20 мл) и метаноле (2 мл), затем добавляли дигидрат хлорида олова(II) (2,84 г, 12,56 ммоль). Затем проводили реакции в течение 120 мин при 60°C. Реакцию прерывали путем добавления

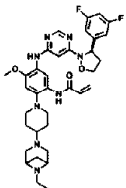
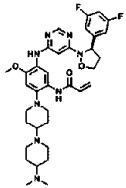
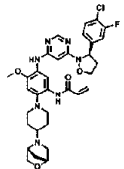
9		N-(4-метокси-2-(4-(4-метил-пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-фенилизоксазолидин-2-ил-пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,95 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,15 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,43-7,23 (м, 5H), 6,82 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,70-6,60 (м, 1H), 6,34 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,72 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,13 (т, 1H), 3,39 (т, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 4H), 2,40-2,19 (м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H),); 599,3 [M+H] ⁺	1,05
10		N-(4-метокси-2-(4-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-((6-(R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,27 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,56-6,45 (м, 1H), 6,45-6,26 (м, 2H), 5,85-5,71 (м, 1H), 5,59-5,45 (м, 1H), 4,18-4,03 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,50-3,37 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 4H), 2,94-2,81 (м, 6H), 2,76 (с, 3H), 2,69-2,56 (м, 2H), 2,44-2,25 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 2H); 599,3 [M+H] ⁺	0,97
12		N-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-4-метокси-5-((6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,65-6,48 (м, 1H), 6,47-6,28 (м, 2H), 5,86-5,73 (м, 1H), 5,58-5,43 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,26-3,13 (м, 4H), 2,93-2,71 (м, 7H), 2,41-2,28 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H); 544,3 [M+H] ⁺	1,09
13		N-(2-((R)-3-(диметиламино)-пирролидин-1-ил)-4-метокси-5-((6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,56-6,43 (м, 1H), 6,40-6,23 (м, 2H), 5,87-5,72 (м, 1H), 5,57-5,44 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,49-3,34 (м, 5H), 2,86-2,72 (м, 1H), 2,63 (с, 6H), 2,41-2,24 (м, 2H), 2,11-2,01 (м, 1H); 530,3 [M+H] ⁺	1,05
15		N-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-метокси-5-((6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,32 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,60-6,47 (м, 1H), 6,47-6,28 (м, 2H), 5,88-5,71 (м, 1H), 5,60-5,42 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,09 (с, 8H), 3,00-2,87 (м, 2H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,43-2,25 (м, 1H), 1,37-1,20 (м, 3H); 530,3 [M+H] ⁺	1,06

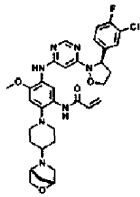
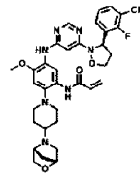
26		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиперидин-1-ил)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,69-6,61 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,21 (дд, J=17,0, 2,0 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,16-2,99 (м, 3H), 2,76 (дд, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 2,68 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,58-2,52 (м, 3H), 2,38-2,21 (м, 6H), 2,16	1,16
			(с, 3H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,71 (дд, J=12,8, 9,2 Гц, 2H); 635,3 [M+H] ⁺	
28		N-(2-((2-(диметиламино)этил)-метил)амино)-5-((6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,44-7,14 (м, 5H), 6,78 (дд, J=16,2, 10,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J=13,6 Гц, 2H), 5,85-5,76 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,13-3,05 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 3,237-2,23 (м, 2H); ; 488,3 [M+H] ⁺	1,11
29		N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-((6-((R)-3-фенилизоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,22 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,38 (д, J=4,9 Гц, 5H), 7,28 (с, 1H), 6,90 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,20 (с, 2H), 5,74 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,51 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,70-3,50 (м, 4H), 2,85 (дд, J=15,9, 5,7 Гц, 4H), 2,34-2,23 (м, 2H), 2,05 (с, 3H); ; 486,3 [M+H] ⁺	1,08
30		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,73 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 0,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,17 (тг, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (г, J=4,5 Гц, 2H), 6,69 (дд, J=17,0, 10,2 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=17,0, 1,9 Гц, 1H), 5,79-5,72 (м, 1H), 5,55 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 4,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,00-3,96 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,43 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,24 (д, J=11,4 Гц, 2H), 3,15 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,93 (квд, J=7,7, 3,4 Гц, 1H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 1H), 1,30-1,19 (м, 1H), 0,85 (тд, J=8,0, 7,3, 3,1 Гц, 1H); ; 622,4 [M+H] ⁺	1,23
57		N-(2-(4-(4-(циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,86 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,77-6,64 (м, 3H), 6,42-6,23 (м, 2H), 5,74 (дд, J=1,6, 10,0 Гц, 1H), 5,67 (дд, J=4,5, 8,7 Гц, 1H), 4,15 (тд, J=4,2, 8,0 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,11-3,01 (м, 2H), 2,82-2,61 (м, 10H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 3H), 0,51-0,40 (м, 4H); 661,3 [M+H] ⁺	1,23

236		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метокси-фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,84 (тт, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=10,2, 17,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,36 (дд, J=1,5, 17,0 Гц, 1H), 5,81 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,7, 8,7 Гц, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,97 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,22-3,12 (м, 2H), 3,08-2,87 (м, 9H), 2,87-2,74 (м, 4H), 2,66-2,58 (м,	1,15
			1H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,3 Гц, 3H); 649,3 [M+H] ⁺	
237		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-((R)-3-(диметил-амино)пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 6,61-6,51 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,42-6,31 (м, 1H), 5,81 (д, J=10,5, Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,98 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 3H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,92-2,75 (м, 4H), 2,63-2,53 (м, 7H), 2,38-2,20 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,87-1,75 (м, 2H); 649,3 [M+H] ⁺	1,09
238		N-(2-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,33 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,87-6,81 (м, 1H), 6,58 (дд, J=17,0, 10,3 Гц, 1H), 6,47 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=17,0, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,3, 1,6 Гц, 1H), 5,57 (дд,	1,2
			J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,47 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,67 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 3,15-3,08 (м, 3H), 2,88-2,78 (м, 3H), 2,70-2,59 (м, 2H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,11-1,93 (м, 3H) 1,89-1,84 (м, 1H), 1,73 (д, J=12,0 Гц, 2H); 634,3 [M+H] ⁺	
239		N-(2-(4-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-4-метокси-фенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,33 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,09-7,03 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,87-6,81 (м, 1H), 6,58 (дд, J=17,0, 10,3 Гц, 1H), 6,47 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=17,0, 1,5 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,3, 1,6 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=8,78, 4,7 Гц, 1H), 4,47 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,17-4,10 (м, 2H), 3,97 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,13-3,07 (м, 3H), 2,85-2,76 (м, 3H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,06 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 1,94 (дд, J=10,2, 2,1 Гц, 1H),	1,21

			1,86 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,77 -1.67 (м, 2H); 634,3 [M+H] ⁺	
240		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,34 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,16 (тт, J=9,4, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (г, J=4,4 Гц, 2H), 6,88 (кв, J=9,6, 9,0 Гц, 2H), 6,24 (дд, J=17,0, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=7,8 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,41 (д, J=10,2 Гц, 2H), 3,31-3,19 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 3H), 2,92 (квд, J=7,8, 3,5 Гц, 1H), 2,32 (дтд, J=12,8, 7,7, 5,2 Гц, 1H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J=3,4 Гц, 1H), 0,88-0,78 (м, 1H); 566,3 [M+H] ⁺	1,16
241		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(диметиламино)-пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,48 (с, 1H), 9,49-9,24 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,17 (тт, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (г, J=4,5 Гц, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,78 (дд, J=16,9, 10,2 Гц, 1H), 6,25 (дд, J=16,9, 1,9 Гц, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,79-5,71 (м, 1H), 5,56 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,25 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,00-2,80 (м, 4H), 2,73 (д, J=4,9 Гц, 7H), 2,33 (дтд, J=12,7, 7,6, 5,3 Гц, 1H), 2,20-2,00 (м, 5H), 1,23 (д, J=3,4 Гц, 2H), 0,84 (тд, J=7,6, 7,1, 3,1 Гц, 1H); 580,4 [M+H] ⁺	1,13
242		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-((R)-3-(диметиламино)-пиридин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,71-6,63 (м, 2H), 6,41-6,25 (м, 2H), 5,72 (дд, J=9,5, 2,2H1, 1H), 5,66 (д, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=8,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H),	1,11
			3,22-3,04 (м, 4H), 2,93-2,68 (м, 2H), 2,29 (с, 8H), 2,16 (ддд, J=16,5, 9,4, 3,3 Гц, 3H); 566,3 [M+H] ⁺	

249		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)-изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(3-этил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,84 (тт, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 6,60-6,43 (м, 2H), 6,42-6,29 (м, 1H), 5,82 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,97 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 4H), 2,98-2,79 (м, 7H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,23-2,02 (м, 3H), 1,71 (тд, J=3,7, 1..7 Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H); 661,3 [M+H] ⁺	1,13
250		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-((S)-3-(диметиламино)пиридин-1-ил)-пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 6,61-6,51 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,42-6,31 (м, 1H), 5,81 (д, J=10,5 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,98 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) 3,26-3,19 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 3H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,92-2,75 (м, 4H), 2,63-2,53 (м, 7H), 2,38-2,20 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,87-1,75 (м, 2H); 649,3 [M+H] ⁺	1,10
251		N-(2-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3,5-дифторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,89-6,77 (м, 1H), 6,56 (дд, J=10,2, 17,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,36 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,81 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,97 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,71-3,57 (м, 4H), 3,20-3,11 (м, 2H), 2,88-2,73 (м, 5H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 1H),	1,18

			2,13 (с, 3H), 2,05 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,86-1,72 (м, 2H); 663,3 [M+H] ⁺	
252		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифтор-фенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-2-(4-(6-этил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,91-6,78 (м, 1H), 6,54 (дд, J=10,2, 17,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,37 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,81 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,16 (тд, J=4,1, 7,9 Гц, 1H), 3,98 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,91-2,70 (м, 5H), 2,41-2,31 (м, 2H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,93-1,77 (м, 3H), 1,35-1,26 (м, 3H); 661,3 [M+H] ⁺	1,20
253		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-дифтор-фенил)изоксазолидин-2-ил)-пиримидин-4-ил)амино)-2-4-(диметиламино)-1,4'-бипиперидин-1'-ил)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,88-6,79 (м, 1H), 6,56 (дд, J=10,2, 17,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,37 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,81 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=4,8, 8,7 Гц, 1H), 4,16 (тд, J=4,1, 7,9 Гц, 1H), 3,97 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 2H), 3,05-	1,08
			2,94 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 4H), 2,73 (с, 7H), 2,61-2,50 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,15 (дд, J=6,3, 9,4 Гц, 2H), 2,07 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,92-1,70 (м, 5H); 663,4 [M+H] ⁺	
256		N-(2-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,85 (с, 1H), 9,24 (д, J=32,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=10,4, 20, Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,28-6,20 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,76 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,54 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 4,72-4,55 (м, 3H), 4,28 (с, 1H), 4,20 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,82 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,71 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,47 (т, J=9,4 Гц, 2H), 3,19 (д, J=20,5 Гц, 3H), 2,87 (д, J=35,1 Гц, 3H), 2,31 (д, J=13,0 Гц, 2H), 2,12 (д, J=38,0 Гц, 5H); 650,3 [M+H] ⁺	1,27

257		N-(2-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,10 (с, 1H), 9,29 (д, J=33,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,86 (д, J=12,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,1, 2. Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,71-6,53 (м, 1H), 6,29-6,23 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,76 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,54 (д, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 4,73-4,56 (м, 3H), 4,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,82 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,24 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,97-2,78 (м, 3H), 2,33 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,11-2,03 (м, 3H); 650,3 [M+H] ⁺	1,27
258		N-(2-(4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-пиперидин-1-ил)-5-((6-((R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)изоксазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,01 (с, 1H), 9,27 (д, J=33,1 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (д, J=12, Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,63 (дт, J=17,7, 8,8 Гц, 1H), 6,27-6,14 (м, 2H), 5,77-5,68 (м, 2H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,44 (д, J=89,2 Гц, 1H), 4,32 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,82 (д, J=2,1 Гц, 3H), 3,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,46 (т, J=9,6 Гц, 3H), 3,23 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,84 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,31 (д, J=10,6 Гц, 3H), 2,12-2,05 (м, 3H); 650,3 [M+H] ⁺	1,29

Пример эксперимента 1. Оценка активности подавления пролиферации клеток Ва/Ф3 и клеток рака легких.

Для оценки активности соединений по настоящему изобретению по подавлению пролиферации клеток Ва/Ф3 и клеток рака легких, которые экспрессируют мутации EGFR, был проведен следующий эксперимент.

Из линий раковых клеток, экспрессирующих ген EGFR, культивировали A549 в среде DMEM (Invitrogen) с добавлением 10% FBS (HyClone), а для культивирования других раковых клеток использовали среду RPMI-1640 (Invitrogen) с 10% FBS. Для клеток Ва/Ф3 использовали среду RPMI-1640 с 10% FBS и 5 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Трансфектированные клетки Ва/Ф3 культивировали путем добавления 1 мкг/мл пурамицина (Invitrogen) в ту же среду.

За 24 ч до обработки с помощью соединений, в каждую лунку 96-луночного планшета с прозрачным дном белого цвета (Corning) добавляли от 3000 до 5000 клеток. Соединения разбавляли диметилсульфоксидом (соотношение разведения 3:1; всего 12 концентраций) и вводили по 0,5 мкл каждого до конечной концентрации от 0,3 нМ до 50 мкм. Что касается измерения живых клеток, то через 72 ч после обработки с помощью соединений, применяли люминесцентный реагент для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega), затем хранили клетки при комнатной температуре в течение 10 мин и затем измеряли люминесценции с помощью планшет-ридера (SynergyNeo, Biotek). Каждое испытание повторяли три раза.

Результат рассчитывали как скорость роста клеток (%) относительно контроля. Для построения графиков и расчета величин GI₅₀ использовали программное обеспечение GraphPad Prism version 5.0.

В табл. 2 ниже представлены результаты по подавлению пролиферации клеток Ва/Ф3, которые экспрессируют мутации EGFR (HER2).

Таблица 2

Пример соединения	Ba/F3 клетки (GI ₅₀ (нМ))									
	EGFR L858R/T790M	EGFR Del19/T790M	EGFR L858R	EGFR Exon20 ins NPH	EGFR Exon20 ins SVD	EGFR Exon20 ins FQEA	EGFR Exon20 ins H	EGFR Exon20 ins ASV	HER2 Exon20 ins YVM	Интактн ый
4	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
6	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
9	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
10	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
12	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
13	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
15	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
26	A	-	-	A	A	-	-	-	A	D
28	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
30	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
57	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
236	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
237	A	-	-	A	-	-	-	A	-	D
238	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
233	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
239	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
240	A	-	-	A	-	-	-	A	-	D
241	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
242	A	B	A	A	A	A	-	A	A	C
249	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
250	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
251	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
252	A	-	-	A	-	-	-	-	-	C
253	A	-	-	A	-	-	-	-	-	C

A: GI₅₀<50 нМ; B: 50 нМ///GI₅₀<500 нМ;

C: 500 нМ///GI₅₀<5000 нМ;

D: 5000 нМ///GI₅₀.

Кроме того, в таб. 3 ниже приведены активности соответствующих примеров соединений в отношении клеток линии Ba/F3, в которые был вставлен NPH (ins) в Exon20 EGFR.

Таблица 3

Пример соединения	Ba/F3 (NPH) активность	Пример соединения	Ba/F3 (NPH) активность	Пример соединения	Ba/F3 (NPH) активность	Пример соединения	Ba/F3 (NPH) активность
4	A	26	A	238	A	251	A
6	A	28	A	239	A	252	A
9	A	29	A	240	A	253	A
10	A	30	A	241	A	256	A
12	A	57	A	242	A	257	A
13	A	236	A	249	A	258	A
15	A	237	A	250	A		

A: GI₅₀<50 нМ; B: 50 нМ///GI₅₀<500 нМ;

C: 500 нМ///GI₅₀<5000 нМ;

D: 5000 нМ///GI₅₀.

Как по казано в табл. 2 и 3 выше, примеры соединений по настоящему изобретению проявляют высокую активность в отношении подавления однонаправленных или двунаправленных мутаций EGFR или мутаций ERBB2 в клетках линии Ba/F3.

В табл. 4 ниже представлены результаты по оценке активности подавления пролиферации (GI₅₀) в отношении EGFR мутантных линий клеток рака легких PC9, PC9GR и H1975.

Таблица 4

	Раковые клетки (GI ₅₀ (нМ))			
	PC9GR	H1975	PC 9	A549
4	20	28	1	>15000
6	32	60	1	>15000
9	4	6	1	>15000
10	10	13	14	>15000
12	5	8	12	>15000
13	64	63	12	>15000
15	6	13	7	>15000
30	6	1	1	-
57	4	1	1	-
236	7	1	1	-
238	4	1	1	-
239	5	1	1	-
241	12	1	1	-
242	23		1	-
Позитиниб	20	34	1	>15000
Осимертиниб	16	36	7	2414
Лазертиниб	14	24	5	4819

В табл. 4 показано, что примеры соединений по настоящему изобретению проявляют высокую активность по подавлению пролиферации в отношении EGFR мутантных линий клеток рака легких PC9, PC9GR и H1975.

На чертеже в графическом виде представлены результаты экспериментов по исследованию возможности подавления развития рака при пероральном введении в течение 28 дней примеров соединений в *in vivo* ксенотрансплантатной модели клеточной линии PDX (Exon20ins V769_D770ins ASV) и затем наблюдении в течение 21 дня без введения соединений. (Результаты испытаний отправлены в Champions Oncology, Inc.)

Приведенные на чертеже результаты показывают, что примеры соединений по настоящему изобретению уменьшают размер опухоли в экспериментальной модели на животных, тем самым проявляя эффективное подавление рака.

Таблица 5

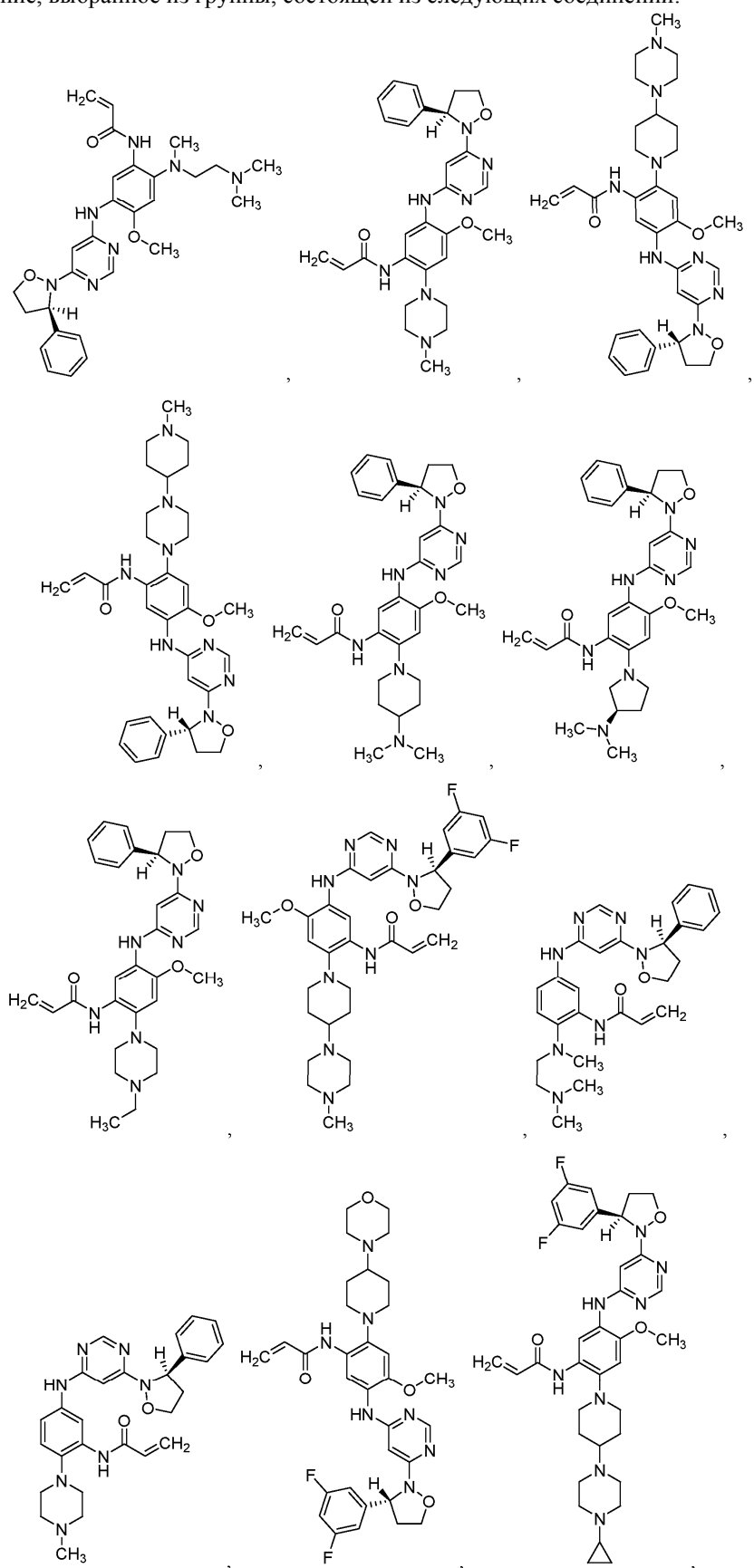
Анализ % ингибирования профиля киназы в панели scanMAX											
	4	6	9	30	57	236	238	239	241	242	
EGFR(E746-A750del)	100	100	100	95	98	89	100	96	100	50	
EGFR(G719C)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
EGFR(G719S)	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100	
EGFR(L747-E749 del, A750P)	97	100	100	100	98	98	91	95	98	99	
EGFR(L747-T751 del. Sins)	100	100	100	96	100	100	92	93	96	100	
EGFR(L858R)	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100	
EGFR(L858R, T790M)	96	85	96	97	96	98	98	98	98	96	
EGFR(L861Q)	100	100	100	100	100	98	98	97	98	100	
EGFR(S752-I759del)	100	96	100	99	98	89	91	82	95	100	
EGFR(T790M)	99	100	99	100	100	100	100	100	100	100	
ERBB2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
ERBB4	100	100	100	100	100	100	100	100	94	100	

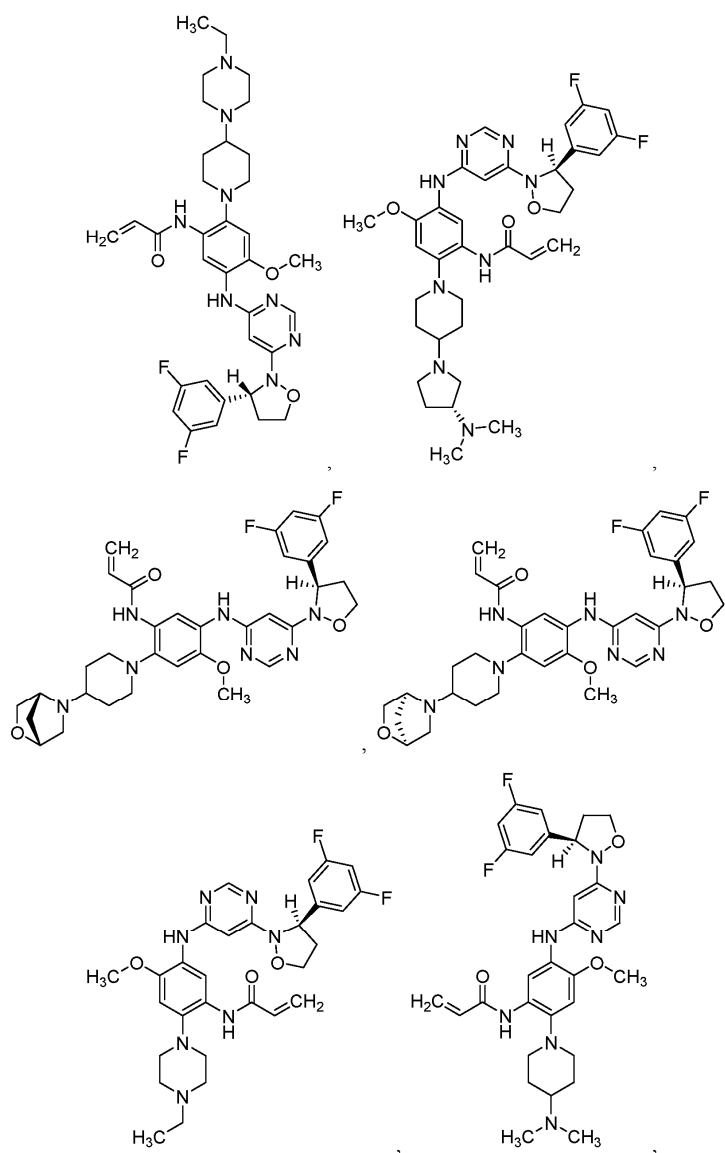
В табл. 5 выше приведены результаты исследования профилей киназ DiscoverX (eurofin) KINOMEScan (платформа scanMAX) для соединений 4, 6, 9, 30, 57, 236, 238, 239, 241 и 242. Как видно из табл. 5, эти соединения проявляли высокую активность по подавлению мутанта EGFR и ERBB2 и ERBB4. Было подтверждено, что указанные выше примеры соединений обладают высокой селективностью в отношении генов ряда EGFR. Соответственно, они могут применяться при лечении рака, при котором экспрессируется эта киназа. В частности, поскольку эти соединения обладают исключительной способностью подавлять пролиферацию клеточной линии рака легких, они могут применяться при лечении рака легких, рака молочной железы и рака головного мозга.

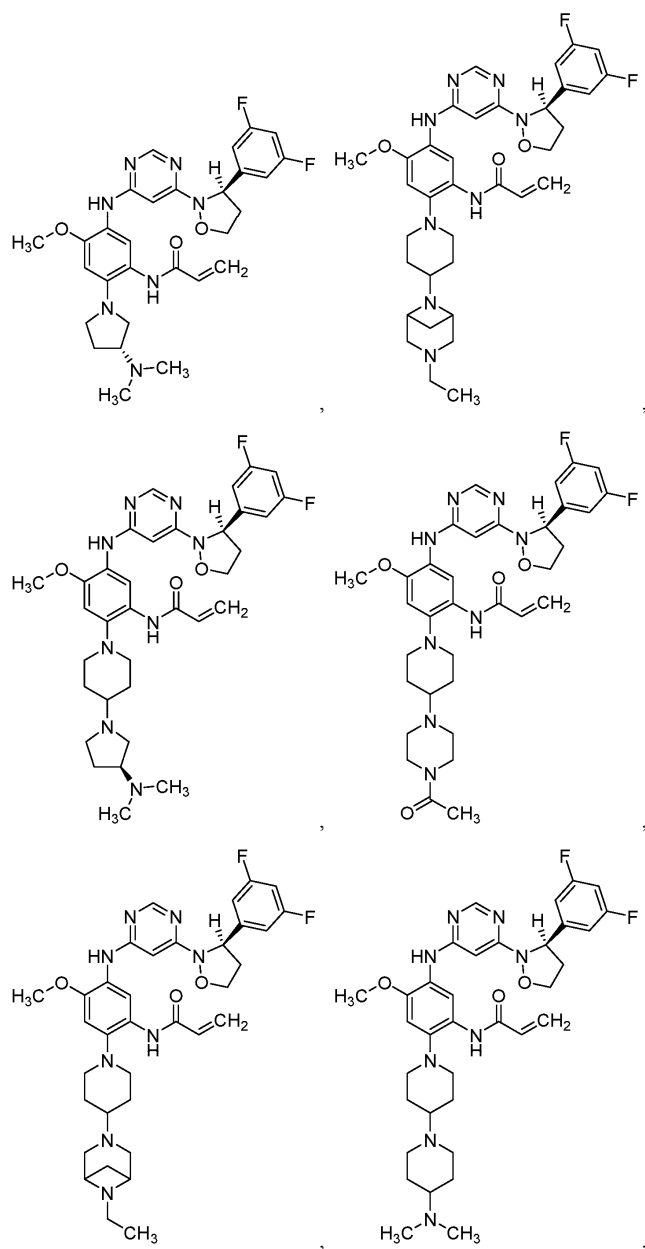
Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно разъяснено с помощью приведенных выше предпочтительных примеров получения, примеров соединений и примеров экспериментов, тем не менее, объем настоящего изобретения не ограничивается этими конкретными примерами соединений, и он должен определяться прилагаемой формулой изобретения. Кроме того, следует иметь в виду, что обычный специалист в данной области техники может внести различные модификации и изменения, не выходя за рамки объема настоящего изобретения.

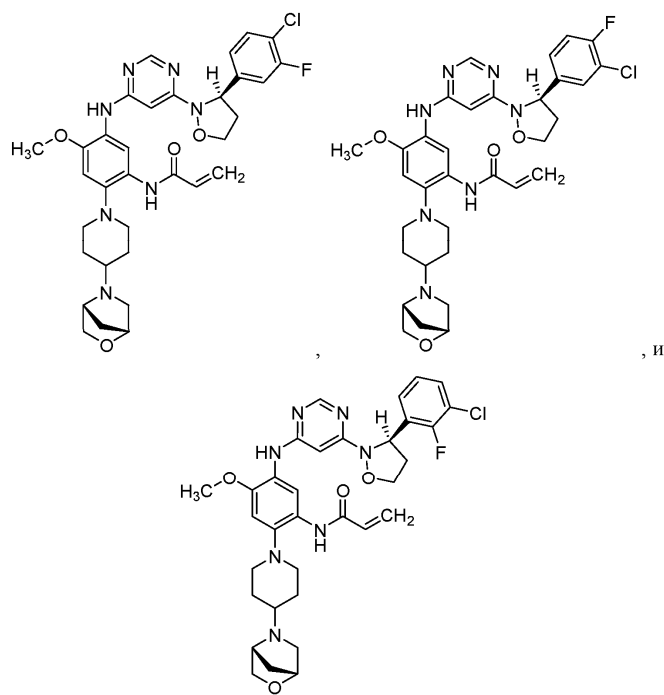
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



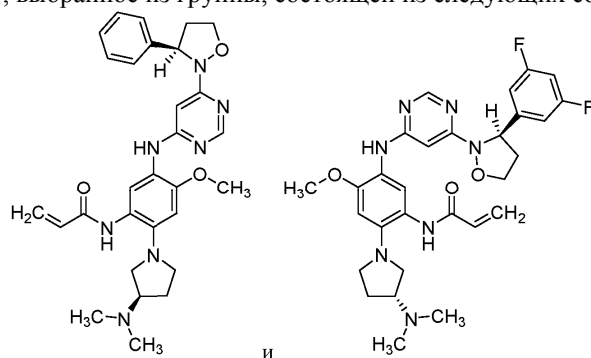






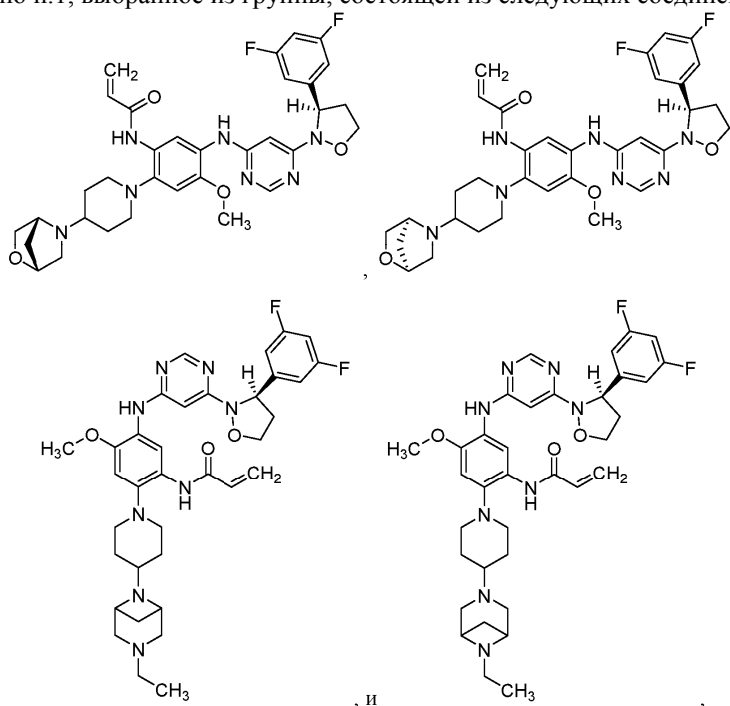
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



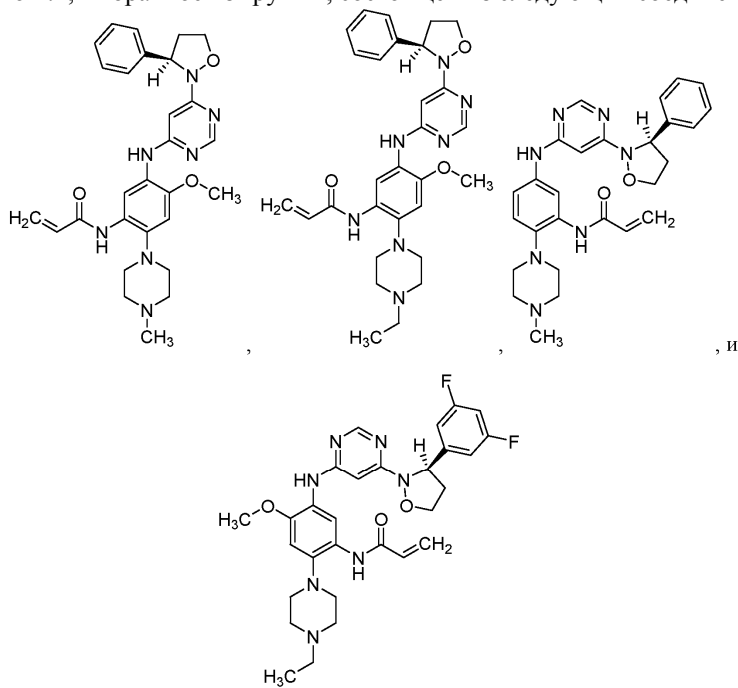
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



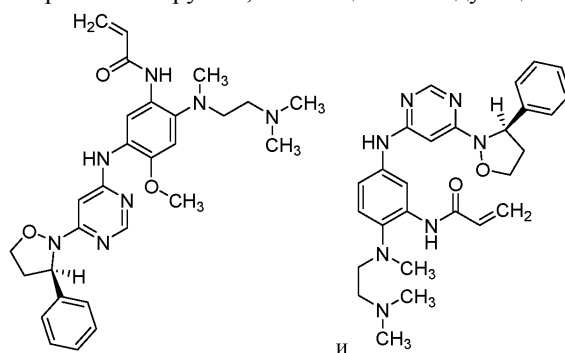
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



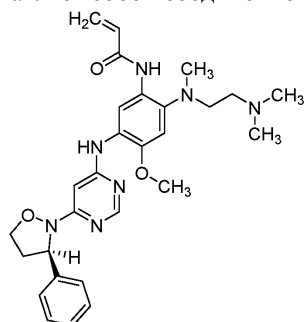
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



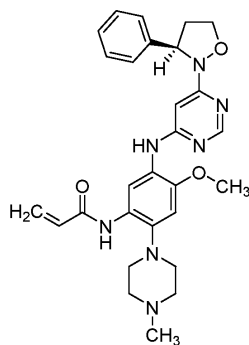
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



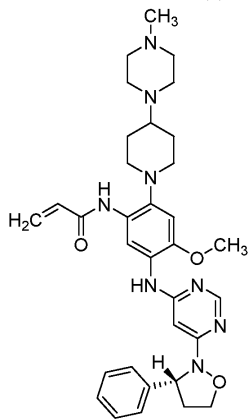
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



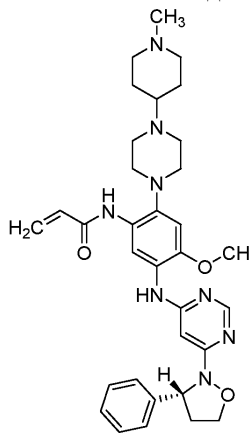
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



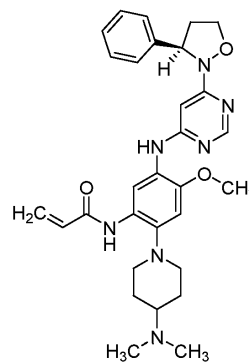
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



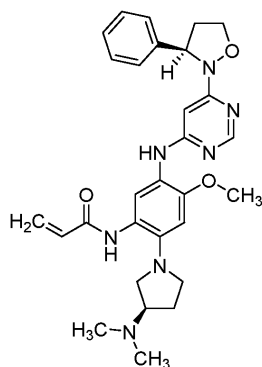
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



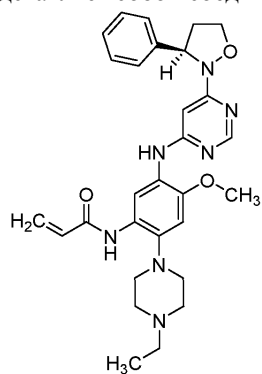
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



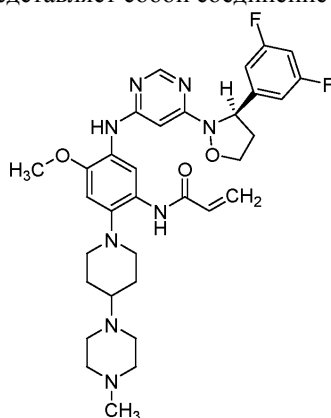
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



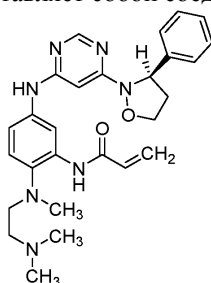
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



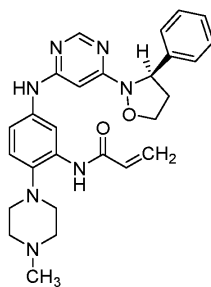
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



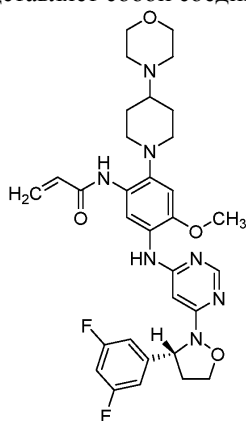
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



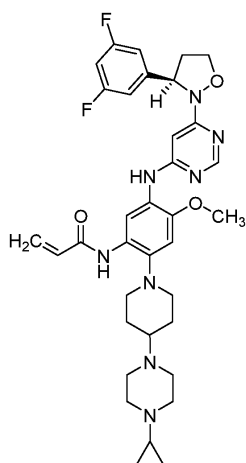
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



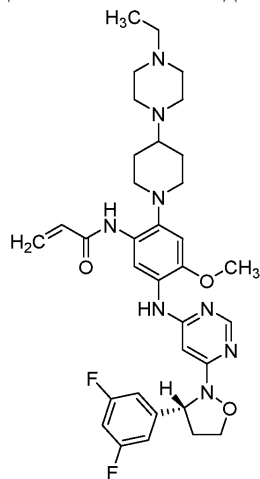
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



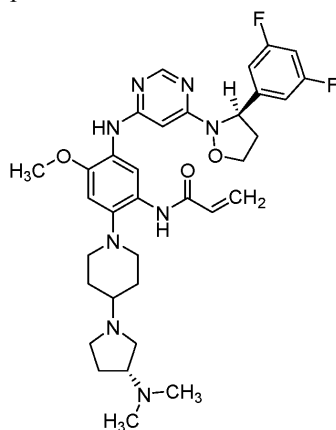
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



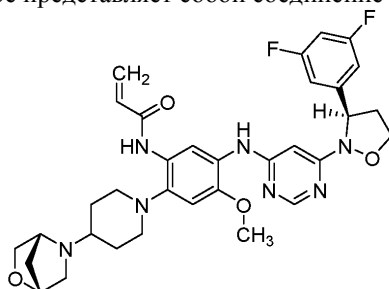
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



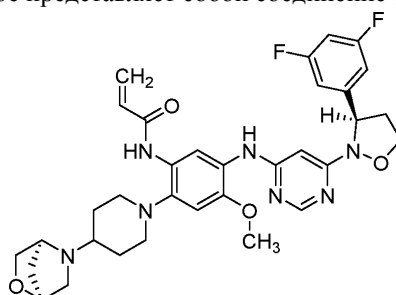
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



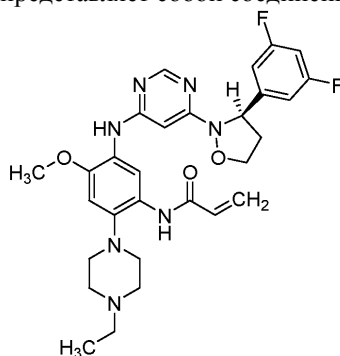
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



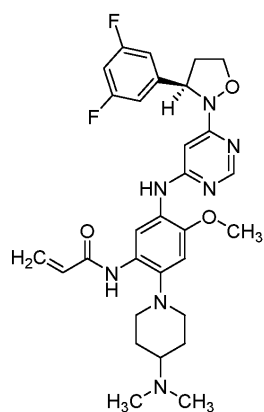
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



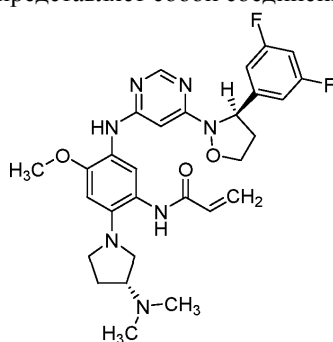
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение следующей формулы



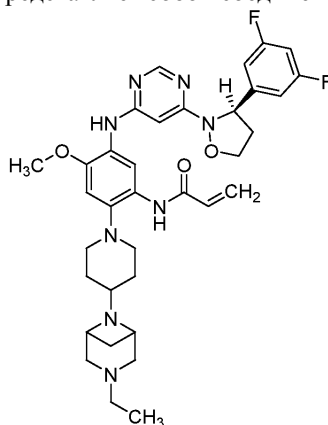
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



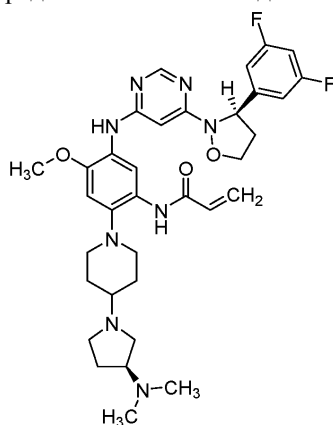
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



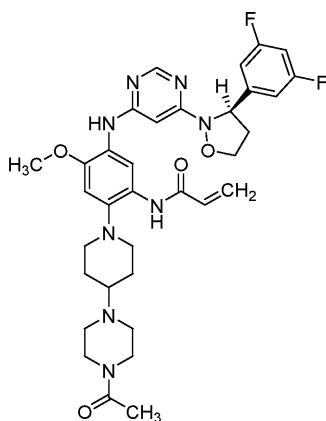
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



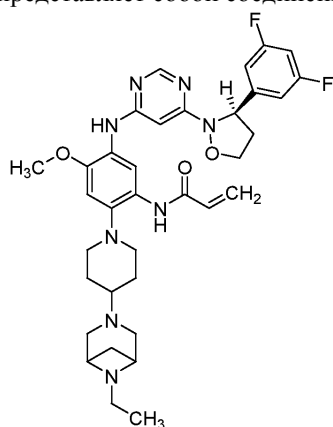
или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



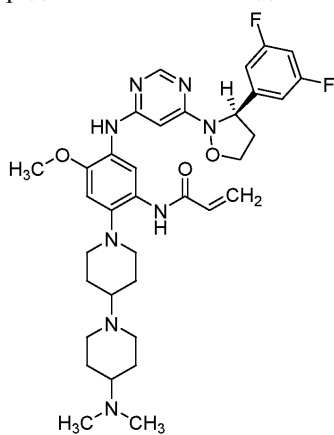
или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



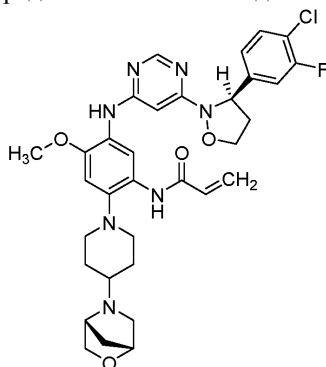
или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



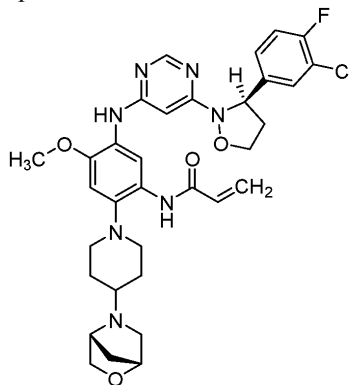
или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



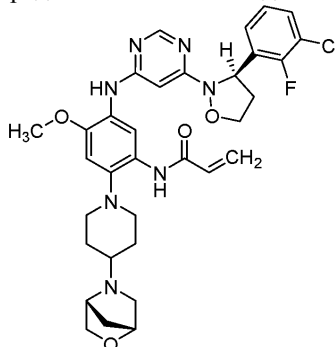
или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение следующей формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Фармацевтическая композиция для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, где композиция содержит соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, где рак у нуждающегося в лечении субъекта включает мутацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или одну или несколько киназ дикого типа или мутантных киназ, выбранных из ERBB2 и ERBB4.

35. Фармацевтическая композиция по п.33, где рак у нуждающегося в лечении субъекта включает одну или несколько мутаций, выбранных из группы, состоящей из EGFR Del19/T790M, EGFR L858R/T790M, EGFR L858R, EGFR Exon20 ins NPH, EGFR Exon20 ins SYD, EGFR Exon20 ins FQEA, EGFR Exon20 ins H, и EGFR Exon20 ins ASV; мутацию ERBB2, которая представляет собой Her2 Exon20 ins YVMA.

36. Фармацевтическая композиция по п.33, где рак у нуждающегося в лечении субъекта выбран из группы, состоящей из псевдомиксомы, рака внутрипеченочных желчных путей, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости рта, рака заячьей губы, грибовидного микоза, острого миелогенного лейкоза, острого лимфолейкоза, базальноклеточной карциномы, эпителиального рака яичников, эмбрионально-клеточной карциномы яичников, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, колоректального рака, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфолейкоза, ретинобластомы, хороидальной меланомы, ампулярного рака Фатера, рака мочевого пузыря, перитонеального рака, паратиреоидного рака, рака надпочечников, рака носовой и околоносовой полости, немелкоклеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака головного мозга в детском возрасте, лимфомы в детском возрасте, лейкоза в детском возрасте, рака тонкой кишки, менингиомы, рака пищевода, глиомы, рака почечной лоханки, рака почек, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли мягких тканей, злокачественной опухоли костей, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеоточника, рака уретры, рака неизвестной первичной локализации, лимфомы желудка, рака желудка, карциноидных опухолей желудка, гастроинтестинальных стромальных опухолей, опухоли Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, рака глотки, гестационной трофобластической болезни, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака костей, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, ректальных карциноидных опухолей, рака влагалища, карциномы позвоночника, вестибулярной шванномы, рака поджелудочной железы, рака слюнной железы, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточной карциномы, аде-

нокарциномы легкого, рака легких, плоскоклеточной карциномы легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевры, рака крови и рака тимуса.

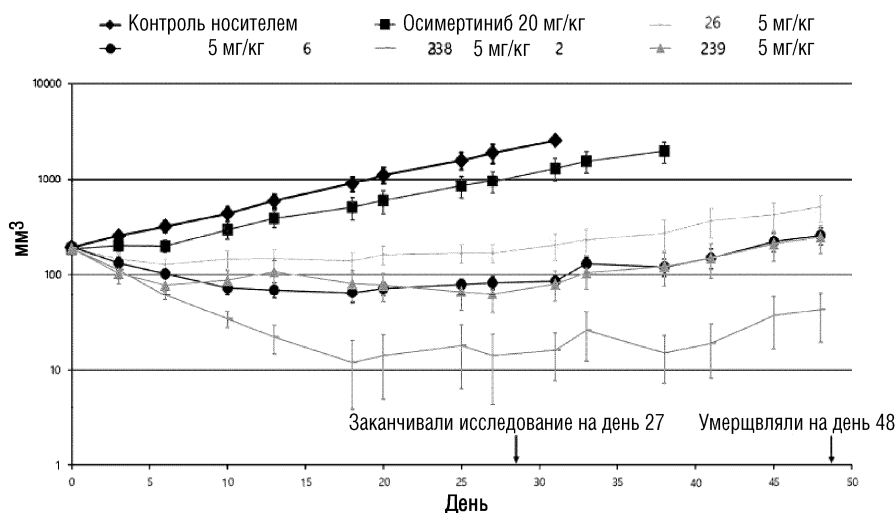
37. Фармацевтическая композиция по п.36, в которой рак выбран из группы, состоящей из метастатического рака головного мозга, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, где рак представляет собой метастатический рак головного мозга.

39. Фармацевтическая композиция по п.37, где рак представляет собой рак молочной железы.

40. Фармацевтическая композиция по п.37, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Объемы опухоли в ксенотрансплантатной модели клеточной линии PDX Exon20ins (V769_D770insASV)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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