

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291766** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.01

(51) Int. Cl. *C07D 491/18* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.02

(54) МАКРОЦИКЛЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/943,098; 63/015,937

(32) 2019.12.03; 2020.04.27

(33) US

(86) PCT/US2020/062859

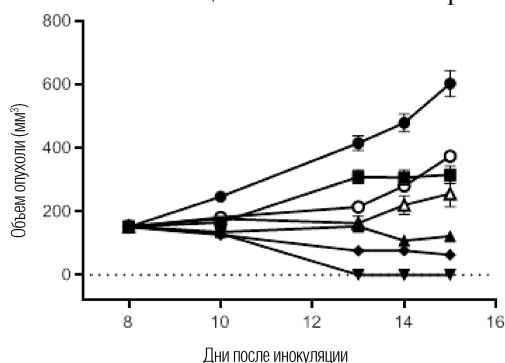
(87) WO 2021/113339 2021.06.10

(71) Заявитель:
ТЁРНИНГ ПОИНТ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Роджерс Эван В., Унг Джейн, Нгуйен
Вивиан, Чжай Даюн, Дэн Вэй, Цуй
Цзинжун Дж. (US)

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

(57) Изобретение относится к определенным диарильным макроциклическим производным, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения для лечения рака.



202291766

A1

A1

202291766

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574824EA/032

МАКРОЦИКЛЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к определенным диарильным макроциклическим производным, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения для лечения рака.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Протеинкиназы являются ключевыми регуляторами роста, пролиферации и выживания клеток. Генетические и эпигенетические изменения накапливаются в раковых клетках, что приводит к аномальной активации путей передачи сигнала, которые запускают злокачественные процессы. Manning, G. *et al.*, *Science* 2002, 298, 1912-1934. Фармакологическое ингибирование этих сигнальных путей открывает многообещающие возможности для таргетной терапии рака. Sawyers, C., *Nature* 2004, 432, 294-297.

[003] Киназа анапластической лимфомы (ALK) вместе с лейкоцитарной тирозинкиназой (LTK) входят в надсемейство рецепторов инсулина (IR) рецепторных тирозинкиназ. ALK в основном экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, что предполагает ее потенциальную роль в нормальном развитии и функционировании нервной системы. Pulford, K. *et al.*, *Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61, 2939. ALK была впервые обнаружена как слитый белок NPM (нуклеофосмин)-ALK, кодируемый слитым геном, возникающим в результате хромосомной транслокации t(2;5)(p23;q35) в клеточных линиях анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL). Morris, S.W. *et al.*, *Science* 1994, 263, 1281. Более двадцати различных партнеров по транслокации ALK были обнаружены при многих видах рака, включая ALCL (частота 60-90%), воспалительные миофибробластические опухоли (IMT, 50-60%), немелкоклеточные карциномы легкого (NSCLC, 3-7%), колоректальный рак (CRC, 0-2,4%), рак молочной железы (0-2,4%) и другие карциномы. Grande, E. *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2011, 10, 569-579. ALK-слитые белки расположены в цитоплазме, и партнеры слияния с ALK играют роль в димеризации или олигомеризации белков слияния посредством межспиральных взаимодействий, чтобы генерировать конститутивную активацию функции киназы ALK. Bischof, D. *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 1997, 17, 2312-2325. *EML4-ALK*, который включает части гена ассоциированного с микротрубочками белка иглокожих типа 4 (*EML4*) и гена *ALK*, был впервые обнаружен при NSCLC, обладает высокой онкогенностью и, как было показано, вызывает аденокарциному легких у трансгенных мышей. Soda, M. *et al.*, *Nature* 2007, 448, 561-566. Онкогенные точечные мутации ALK встречаются как в семейных, так и в спорадических случаях нейробластомы. Mossé, Y. P. *et al.*, *Nature* 2008, 455, 930-935. ALK является привлекательной молекулярной мишенью для лечения рака из-за важной роли в гемопоэтических, солидных и мезенхимальных опухолях. Grande, *см. выше*.

[004] С момента первого открытия гибридного гена *NPM* (нуклеофосмин)-*ALK* в клеточных линиях анапластической крупноклеточной лимфомы в 1994 году (Morris SW, et

al *Science*. 1994; 263(5151):1281-4) изменения ALK были обнаружены при широком спектре типов рака, включая анапластическую крупноклеточную лимфому, воспалительную миофибробластическую опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, NSCLC, почечную медуллярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, карциному толстой кишки, серозную карциному яичников и плоскоклеточную карциному пищевода (Hallberg B, et al *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):685-700). Клиническое преимущество направленного действия на онкогенные слияния ALK по сравнению с химиотерапией у пациентов с *ALK*+ NSCLC привело к полному профессиональному одобрению кризотиниба (Malik SM, et al *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2029-34.). Однако резистентность к лечению кризотинибом возникала в среднем в течение 7,3-10,9 месяцев. Механизмы резистентности включают амплификацию гена *ALK*, приобретенные мутации в киназном домене, обходную передачу сигналов, EMT и метастазирование в ЦНС (Katayama R, et al *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2227-35). Хотя более сильные ингибиторы ALK второго поколения церитиниб, алектиниб и бригаиниб могут первоначально эффективно преодолевать резистентность к кризотинибу, у пациентов в конечном итоге также возникают рецидивы при приеме этих ингибиторов. Анализ образцов биопсии после прогрессирования заболевания показал, что каждый ингибитор ALK связан с определенным спектром мутаций резистентности к ALK, а *ALK G1202R* является распространенной мутацией резистентности к ингибиторам ALK первого и второго поколений (Gainor JF, et al *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1118-1133). Мутации фронта растворителя, включая *ALK G1202R*, *G1202del*, *D1203N*, *S1206Y/C* и *E1210K*, значительно увеличиваются после лечения ингибитором ALK второго поколения, особенно бригаинибом, который имеет до 71% мутаций фронта растворителя у 7 резистентных пациентов, у которых была взята биопсия (Gainor JF, et al *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1118-1133).

[005] Текущая парадигма лечения пациентов с раком *ALK*+ заключается в лечении их последовательными таргетными терапиями ALK. Ингибитор ALK третьего поколения лорлатиниб продемонстрировал клиническую активность у пациентов, у которых предыдущие ингибиторы ALK оказались неэффективными, и был одобрен для лечения пациентов с *ALK*-положительным метастатическим NSCLC после лечения кризотинибом и, по меньшей мере, одним другим ингибитором ALK (Shaw A, et al *J. Clin Oncol* 2019, 37:1370-1379). Однако сочетанные мутации становятся новой проблемой после более чем одного лечения ALK TKI. Семь из 20 образцов (35%) содержали сочетанные мутации *ALK* после лечения лорлатинибом, например, лорлатиниб больше не активен против сочетанных мутаций гена-привратника и фронта растворителя *ALK L1196M/G1202R* (Yoda S., et al *Cancer Discovery* 2018, 8(6):714-729).

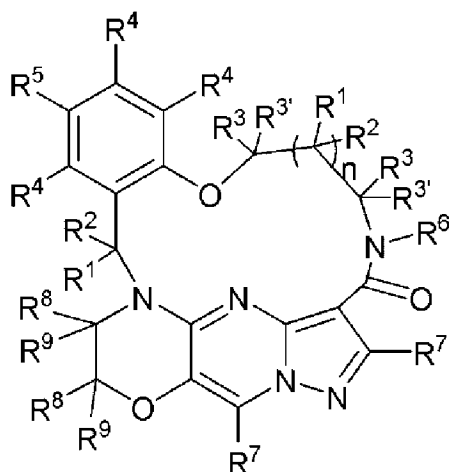
[006] Эндохондральная оссификация представляет собой процесс, который приводит как к замене эмбрионального хрящевого скелета в процессе органогенеза, так и к росту длинных костей до достижения взрослого роста. Передача сигналов фактора роста фибробластов (FGF)/FGF рецептора (FGFR) играет жизненно важную роль в развитии и

поддержании пластин роста в процессе эндохондральной оссификации (Xie Y 2014). Миссенс-мутации в FGFs и FGFRs могут вызывать множественные генетические заболевания скелета с нарушением эндохондральной оссификации. Активирующие мутации в FGFR3 вызывают ахондроплазию, наиболее распространенную форму карликовости среди живорожденных (Samsa WE 2017). Пластины роста у людей с мутациями FGFR3 показывают разрушенные колонки хондроцитов и уменьшенное количество гипертрофированных хондроцитов. FGFR1 и FGFR2 играют множество важных и в основном дублирующих ролей в процессе развития, включая формирование пластины роста. FGFR2-дефицитные эмбрионы не способны формировать зачатки конечностей (Ornitz DM 2015). Кроме того, гиперэкспрессия FGFR1 в хондроцитах вызывает артродез. Делеция как FGFR1, так и FGFR2 у мышей вызывала уменьшение длины пластины роста с уменьшением количества пролиферирующих хондроцитов (Kagurpaiah K 2016). Таким образом, селективность относительно FGFR является важным параметром для улучшения профиля безопасности, особенно для детей.

[007] Поэтому существует новая потребность в разработке ингибиторов ALK следующего поколения, которые проявляют сильную активность против широкого спектра резистентных мутаций, особенно мутаций фронта растворителя, таких как ALK G1202R, и сочетанных мутаций, таких как ALK L1196M/G1202R. Кроме того, существует потребность в том, чтобы такие ингибиторы ALK проявляли селективность в отношении FGFR. В контексте настоящего раскрытия было обнаружено, что некоторые хиральные диарильные макроциклические соединения обладают таким благоприятным профилем активности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы



I

[009] где

[010] каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, моно- или бициклический гетероарил, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -

OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN или -NO₂; или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила; где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле и моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[011] каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, моно- или бициклический гетероарил, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN или -NO₂, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂; или R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила; где где каждый атом водорода в C₃-C₆ циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂; или оба R^{3'}, взятые вместе, объединяются с образованием двухвалентной группы -(CR¹R²)_m-;

[012] каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -

$P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6-C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5-C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[013] R^6 представляет собой H, дейтерий или C_1-C_6 алкил, где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OR^e$, $-SR^e$ или $-NR^eR^f$;

[014] каждый R^7 независимо представляет собой водород или дейтерий;

[015] каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^e$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, или альтернативно R^8 и R^9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, или альтернативно R^8 и R^9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют экзоциклическую этиленовую группу, где каждый атом водорода в C_1-C_6 алкиле, C_2-C_6 алкениле, C_2-C_6 алкиниле, C_3-C_6 циклоалкиле, 4-6-членном гетероциклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6-C_{10} ариле, экзоциклической этиленовой группе или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, $-N_3$, $-CN$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$ или $-P(O)_2OR^e$;

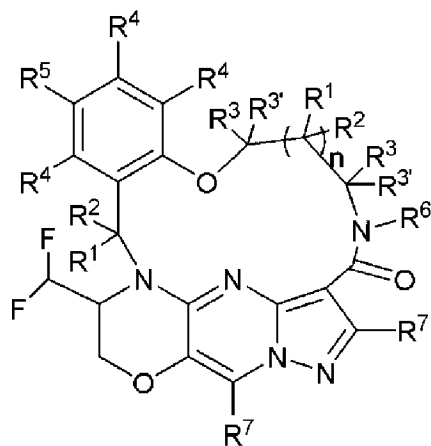
[016] каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила и 5-7-членного гетероарила;

[017] m имеет значение 1 или 2; и

[018] n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

[019] или его фармацевтически приемлемой соли.

[020] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы



I

[021] где

[022] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле и моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[023] каждый R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$,

$-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{PR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$; или R^3 и $\text{R}^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где каждый атом водорода в C_3 - C_6 циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{SR}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{PR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$;

[024] каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SR}^{\text{c}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{PR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{SR}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{PR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$;

[025] R^6 представляет собой H , дейтерий или C_1 - C_6 алкил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{SR}^{\text{e}}$ или $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$;

[026] каждый R^7 независимо представляет собой водород или дейтерий;

[027] каждый R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , R^{e} и R^{f} независимо выбран из группы, состоящей из H , дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-7-членного гетероарила; и

[028] n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

[029] или его фармацевтически приемлемой соли.

[030] В одном аспекте соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

[031] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

[032] каждый R^3 и $\text{R}^{3'}$ независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или R^3 и $\text{R}^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием

C₃-C₆ циклоалкила;

[033] каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или галоген;

[034] R⁶ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

[035] каждый R⁷ представляет собой водород; и

[036] n имеет значение 0 или 1.

[037] В одном аспекте соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

[038] каждый R¹ и R² независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

[039] каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил; или R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₄ циклоалкила;

[040] каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или галоген;

[041] R⁶ представляет собой H;

[042] каждый R⁷ представляет собой водород; и

[043] n имеет значение 0 или 1.

[044] В одном аспекте соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

[045] каждый R¹ и R² независимо представляет собой водород или метил;

[046] каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой водород или метил; или R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием циклопропила;

[047] каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или фтор;

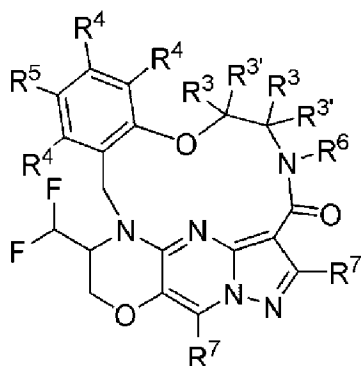
[048] R⁶ представляет собой водород;

[049] каждый R⁷ представляет собой водород; и

[050] n имеет значение 0 или 1.

[051] В одном аспекте соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы II, IIa, III или IIIa.

[052] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы II

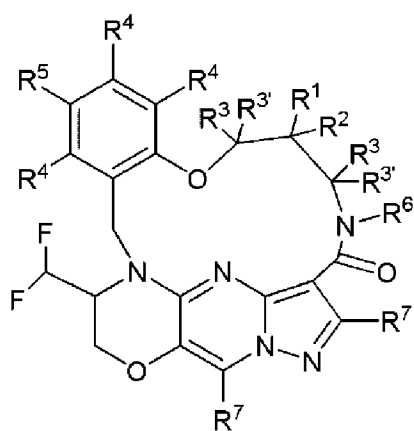


II

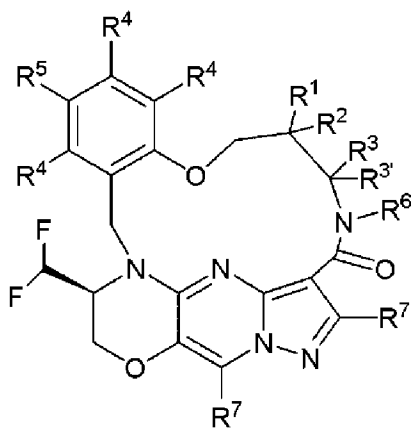
[053] или его фармацевтически приемлемой соли.

[054] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы IIa

[056] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы III



[058] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы IIIa



[060] В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение любого из раскрытых аспектов или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно по меньшей мере один разбавитель, носитель или

эксципиент.

[061] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения любого из раскрытых аспектов или его фармацевтически приемлемой соли.

[062] В другом аспекте изобретение обеспечивает применение соединения любого из раскрытых аспектов или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака.

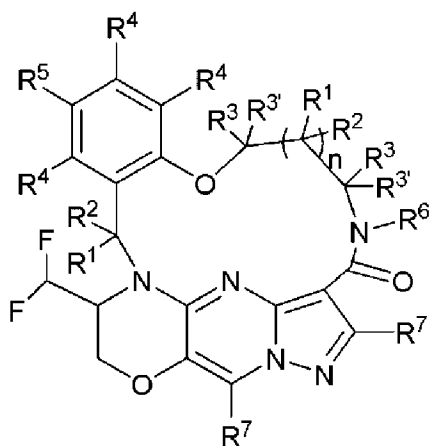
[063] В другом аспекте изобретение обеспечивает применение соединения любого из раскрытых аспектов или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

[064] В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение согласно раскрытым аспектам или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака у субъекта.

[065] В другом аспекте изобретение обеспечивает способ ингибирования рецепторной тирозинкиназы ALK, включающий контактирование клетки, включающей одну или несколько таких киназ, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения любого из раскрытых аспектов или его фармацевтически приемлемой соли, и/или с по меньшей мере одной фармацевтической композицией по изобретению, где контактирование осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[066] Дополнительные варианты осуществления, особенности и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут быть описаны как варианты осуществления в любом из следующих перечисленных пунктов. Следует понимать, что любой из описанных в настоящей заявке вариантов осуществления можно использовать в связи с любыми другими описанными в настоящей заявке вариантами осуществления в той мере, в какой эти варианты осуществления не противоречат друг другу.

[067] 1. Соединение формулы I



I

[068] где

[069] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле и моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[070] каждый R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$; или R^3 и $R^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где где каждый атом водорода в C_3 - C_6 циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[071] каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-$

OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C₅-C₈ циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[072] R⁶ представляет собой H, дейтерий или C₁-C₆ алкил, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -SR^e или -NR^eR^f;

[073] каждый R⁷ независимо представляет собой водород или дейтерий;

[074] каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила и 5-7-членного гетероарила; и

[075] n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

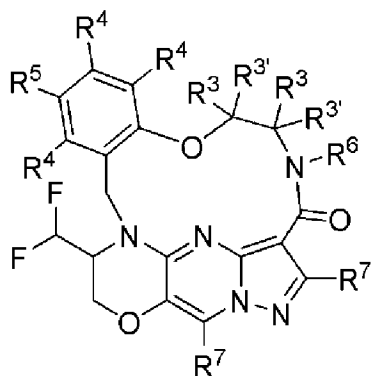
[076] или его фармацевтически приемлемая соль.

[077] 2. Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 0 или 1.

[078] 3. Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 0.

[079] 4. Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 1.

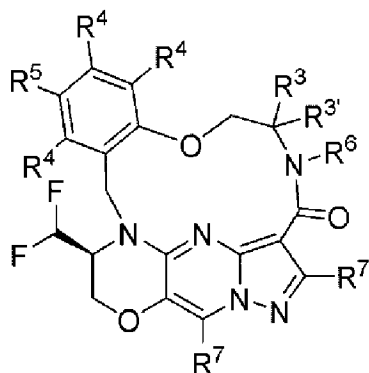
[080] 5. Соединение по любому из пунктов 1-3, имеющее формулу II



II,

[081] или его фармацевтически приемлемая соль.

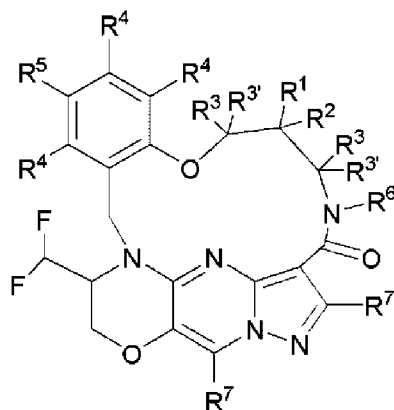
[082] 6. Соединение по любому из пунктов 1-3 или 5, имеющее формулу IIa



IIa,

[083] или его фармацевтически приемлемая соль.

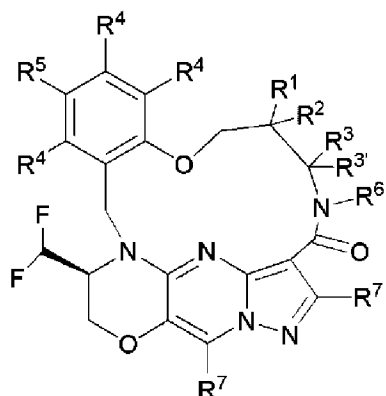
[084] 7. Соединение по любому из пунктов 1, 2 или 4, имеющее формулу III



III,

[085] или его фармацевтически приемлемая соль.

[086] 8. Соединение по любому из пунктов 1, 2, 4 или 7, имеющее формулу IIIa



IIIa,

[087] или его фармацевтически приемлемая соль.

[088] 9. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹ и R², если он присутствует, независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила.

[089] 10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, или R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила.

[090] 11. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3'} представляет собой H или дейтерий.

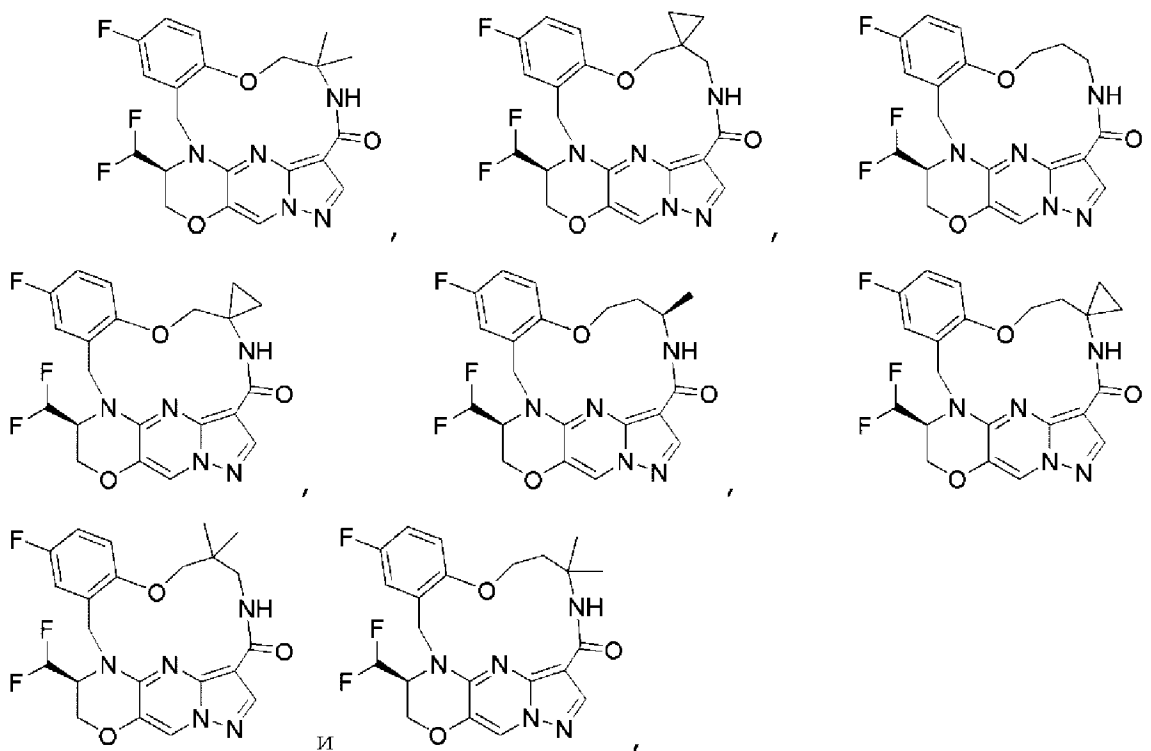
[091] 12. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁴ представляет собой H или дейтерий.

[092] 13. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой фтор.

[093] 14. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H.

[094] 15. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁷ представляет собой H.

[095] 16. Соединение по пункту 1, выбранное из группы, состоящей из



[096] или его фармацевтически приемлемая соль.

[097] 17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, по меньшей мере один разбавитель, носитель или эксципиент.

[098] 18. Способ лечения рака, боли, неврологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из

пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

[099] 19. Способ по пункту 18, где заболевание представляет собой рак.

[100] 20. Способ по пункту 18 или 19, где субъектом является человек.

[101] 21. Способ по любому из пунктов 18-20, где заболевание представляет собой рак, опосредованный ALK.

[102] 22. Способ по любому из пунктов 18-21, где заболевание представляет собой рак, опосредованный генетически измененной ALK.

[103] 23. Способ по любому из пунктов 18-22, где заболевание представляет собой рак, опосредованный слитым белком, включающим фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном, выбранным из группы, состоящей из NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN ALO17 и MYH9.

[104] 24. Способ по пункту 23, где слитый белок включает фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном EML4.

[105] 25. Способ по пункту 23, где генетически измененная ALK представляет собой слитый белок EML4-ALK.

[106] 26. Способ по пункту 25, где слитый белок EML4-ALK представляет собой белок дикого типа.

[107] 27. Способ по пункту 25, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию резистентности.

[108] 28. Способ по пункту 25, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из L1196M, G1202R, C1156Y, D1203N, делеции G1202, E1210K, S1206C, F1174C, F1174L, F1174S, F1174V, F1245C, G1269A, G1269S, I1171N, L1152P, L1152R, L1198F, R1275Q, S1206R, T1151-L1152insT, T1151M, V1180L и их комбинаций.

[109] 29. Способ по пункту 25, где слитый белок EML4-ALK включает комбинацию мутаций, выбранную из группы, состоящей из E1210K/D1203N, E1210K/S1206C, L1198F/C1156Y, L1198F/G1202R, L1198F/L1196M, L1196M/G1202R, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A и G1202R/G1269A/L1204V.

[110] 30. Способ по любому из пунктов 18-29, где заболевание представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из ALCL, NSCLC, нейробластомы, воспалительной миофибробластической опухоли, почечно-клеточной карциномы взрослых, детской почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, ER⁺ рака молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, анапластического рака щитовидной железы, холангиокарциномы, рака яичников, аденокарциномы желудка, колоректального рака, воспалительной миофибробластной опухоли, ангиосаркомы, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, внутripеченочной холангиокарциномы, папиллярного рака щитовидной железы, шпицoidных новообразований, саркомы, астроцитомы, глиомы головного мозга низкой степени злокачественности, секреторной карциномы молочной железы, аналога карциномы молочной железы, острого миелоидного лейкоза, врожденной мезобластной нефромы,

врожденных фибросарком, Ph-подобного острого лимфобластного лейкоза, карциномы щитовидной железы, меланомы кожи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, педиатрической глиомы CML, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы легкого, серозной цистаденокарциномы яичника, меланомы кожи, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, лимфомы Ходжкина и серозного и светлоклеточного рака эндометрия.

[111] 31. Применение соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения рака.

[112] 32. Применение соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

[113] 33. Применение по пункту 31 или 32, где заболевание представляет собой рак, опосредованный ALK.

[114] 34. Применение по любому из пунктов 31-33, где заболевание представляет собой рак, опосредованный генетически измененной ALK.

[115] 35. Применение по любому из пунктов 31-35, где заболевание представляет собой рак, опосредованный слитым белком, включающим фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном, выбранным из группы, состоящей из NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN ALO17 и MYH9.

[116] 36. Применение по пункту 35, где слитый белок включает фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном EML4.

[117] 37. Применение по пункту 35, где генетически измененная ALK представляет собой слитый белок EML4-ALK.

[118] 38. Применение по пункту 37, где слитый белок EML4-ALK представляет собой белок дикого типа.

[119] 39. Применение по пункту 37, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию резистентности.

[120] 40. Применение по пункту 37, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из L1196M, G1202R, C1156Y, D1203N, делеции G1202, E1210K, S1206C, F1174C, F1174L, F1174S, F1174V, F1245C, G1269A, G1269S, I1171N, L1152P, L1152R, L1198F, R1275Q, S1206R, T1151-L1152insT, T1151M, V1180L и их комбинации.

[121] 41. Применение по пункту 37, где слитый белок EML4-ALK включает комбинацию мутаций, выбранную из группы, состоящей из E1210K/D1203N, E1210K/S1206C, L1198F/C1156Y, L1198F/G1202R, L1198F/L1196M, L1196M/G1202R, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A и G1202R/G1269A/L1204V.

[122] 42. Применение по любому из пунктов 31-41, где рак выбран из группы, состоящей из ALCL, NSCLC, нейробластомы, воспалительной миофибробластической опухоли, почечно-клеточной карциномы взрослых, детской почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, ER⁺ рака молочной железы, аденокарциномы толстой

кишки, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, анапластического рака щитовидной железы, холангиокарциномы, рака яичников, аденокарциномы желудка, колоректального рака, воспалительной миофибробластной опухоли, ангиосаркомы, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, внутripеченочной холангиокарциномы, папиллярного рака щитовидной железы, шпидоидных новообразований, саркомы, астроцитомы, глиомы головного мозга низкой степени злокачественности, секреторной карциномы молочной железы, аналога карциномы молочной железы, острого миелоидного лейкоза, врожденной мезобластной нефромы, врожденных фибросарком, Ph-подобного острого лимфобластного лейкоза, карциномы щитовидной железы, меланомы кожи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, педиатрической глиомы CML, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы легкого, серозной цистаденокарциномы яичника, меланомы кожи, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, лимфомы Ходжкина и серозного и светлоклеточного рака эндометрия.

[123] 43. Способ ингибирования рецепторной тирозинкиназы ALK, включающий контактирование клетки, включающей одну или несколько таких киназ, с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией, включающей соединение по любому из пунктов 1-16, где контактирование осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[124] 44. Соединение по любому из пунктов 1-16 для применения в лечении рака у субъекта.

[125] 45. Соединение по пункту 44, где заболевание представляет собой рак, опосредованный ALK.

[126] 46. Соединение по пункту 44 или 45, где заболевание представляет собой рак, опосредованный генетически измененной ALK.

[127] 47. Соединение по любому из пунктов 44-46, где заболевание представляет собой рак, опосредованный слитым белком, включающим фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном, выбранным из группы, состоящей из NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN ALO17 и MYH9.

[128] 48. Соединение по пункту 47, где слитый белок включает фрагмент белка, кодируемого геном ALK, и фрагмент белка, кодируемого геном EML4.

[129] 49. Соединение по пункту 47, где генетически измененная ALK представляет собой слитый белок EML4-ALK.

[130] 50. Соединение по пункту 49, где слитый белок EML4-ALK представляет собой белок дикого типа.

[131] 51. Соединение по пункту 49, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию резистентности.

[132] 52. Соединение по пункту 49, где слитый белок EML4-ALK включает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из L1196M, G1202R, C1156Y, D1203N, делеции G1202, E1210K, S1206C, F1174C, F1174L, F1174S, F1174V,

F1245C, G1269A, G1269S, I1171N, L1152P, L1152R, L1198F, R1275Q, S1206R, T1151-L1152insT, T1151M, V1180L и их комбинаций.

[133] 53. Соединение по пункту 49, где слитый белок EML4-ALK включает комбинацию мутаций, выбранную из группы, состоящей из E1210K/D1203N, E1210K/S1206C, L1198F/C1156Y, L1198F/G1202R, L1198F/L1196M, L1196M/G1202R, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A и G1202R/G1269A/L1204V.

[134] 54. Соединение по любому из пунктов 44-53, где рак выбран из группы, состоящей из ALCL, NSCLC, нейробластомы, воспалительной миофибробластической опухоли, почечно-клеточной карциномы взрослых, детской почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, ER⁺ рака молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, анапластического рака щитовидной железы, холангиокарциномы, рака яичников, аденокарциномы желудка, колоректального рака, воспалительной миофибробластной опухоли, ангиосаркомы, эпителиоидной гемангиоэндотелиомы, внутripеченочной холангиокарциномы, папиллярного рака щитовидной железы, шпидоидных новообразований, саркомы, астроцитомы, глиомы головного мозга низкой степени злокачественности, секреторной карциномы молочной железы, аналога карциномы молочной железы, острого миелоидного лейкоза, врожденной мезобластной нефромы, врожденных фибросарком, Ph-подобного острого лимфобластного лейкоза, карциномы щитовидной железы, меланомы кожи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, педиатрической глиомы CML, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы легкого, серозной цистаденокарциномы яичника, меланомы кожи, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, лимфомы Ходжкина и серозного и светлоклеточного рака эндометрия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[135] Фиг. 1А показывает объемы моделей ксенотрансплантатов опухолей у мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученных из клеток Ba/F3, включающих слияние EML4-ALK с мутацией G1202R. (●) растворитель; (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID (два раза в сутки)); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (○) Соединение 2 (3 мг/кг BID); (Δ) Соединение 2 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[136] Фиг. 1В показывает массу тела мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученные из клеток Ba/F3, включающие слияние EML4-ALK с мутацией G1202R. (●) растворитель; (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (○) Соединение 2 (3 мг/кг BID); (Δ) Соединение 2 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[137] Фиг. 2А показывает объемы моделей ксенотрансплантатов опухолей у мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученных из клеток Ba/F3, включающих слияние EML4-ALK с мутацией L1198F/G1202R. (●) растворитель; (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[138] Фиг. 2В показывает массу тела мышей, несущих ксенотрансплантаты

опухолей, полученные из клеток Ba/F3, включающих слияние EML4-ALK с мутацией L1198F/G1202R. (●) растворитель; (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[139] Фиг. 3А показывает объемы моделей ксенотрансплантатов опухолей у мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученных из клеток Ba/F3, включающих слияние EML4-ALK с мутацией L1196M/G1202R. (●) растворитель; (○) Соединение 1 (0,6 мг/кг BID); (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[140] Фиг. 3В показывает массу тела мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученные из клеток Ba/F3, включающих слияние EML4-ALK с мутацией L1196M/G1202R. (●) растворитель; (○) Соединение 1 (0,6 мг/кг BID); (■) Соединение 1 (2 мг/кг BID); (▲) Соединение 1 (5 мг/кг BID); (▼) Соединение 1 (10 мг/кг BID); (◆) Лорлатиниб (5 мг/кг).

[141] Фиг. 4 показывает ингибирование фосфорилирования ALK слияний в Y1282/1283 и в Y1604 и снижение уровня экспрессии ALK слияния у мышей, обработанных Соединением 1 при 10 мг/кг BID. В качестве контроля, на уровень экспрессии актина не влияла обработка Соединением 1.

[142] Фиг. 5 показывает ингибирование фосфорилирования ALK слияний в зависимости от свободной концентрации соединения в плазме через 2 часа или 12 часов после введения соединения 1 при 0,6, 2 или 5 мг/кг у мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, полученные из клеток Ba/F3, которые включают слияние EML4-ALK с мутацией L1196M/G1202R.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[143] Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в настоящей заявке терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[144] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, указанные в настоящей заявке, полностью включены посредством ссылки. Если определение, изложенное в данном разделе, противоречит или иным образом несовместимо с определением, изложенным в патенте, заявке или другой публикации, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки, определение, изложенное в данном разделе, имеет преимущественную силу над определением, включенным в настоящую заявку посредством ссылки.

[145] При использовании в настоящей заявке и в прилагаемой формуле изобретения

формы единственного числа “a,” “an” и “the” включают ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Также следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключать любой необязательный элемент. Таким образом, предполагается, что это заявление служит предшествующей основой для использования такой исключительной терминологии, как “исключительно”, “только” и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использованием “отрицательного” ограничения.

[146] В контексте настоящей заявки термины “включая”, “содержащий” и “включающий” используются в их открытом, неограничивающем смысле.

[147] Чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые количественные выражения, приведенные в настоящей заявке, не определяются термином “около.” Понятно, что независимо от того, используется ли термин “около” явно или нет, каждая величина, приведенная в настоящей заявке, подразумевается как относящаяся к фактическому заданному значению, а также относится к приближению к такому заданному значению, которое можно разумно вывести на основе обычного опыта в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход указывается в процентах, такой выход относится к массе вещества, для которого указан выход по отношению к максимальному количеству того же вещества, которое может быть получено при определенных стехиометрических условиях. Концентрации, указанные в процентах, относятся к массовым отношениям, если не указано иное.

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

[149] Химическая номенклатура для соединений, описанных в настоящей заявке, как правило, получена с использованием коммерчески доступных ACD/Name 2014 (ACD/Labs) или ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer).

[150] Должно быть понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в нем так же, как если бы каждая комбинация была раскрыта отдельно и явно, в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые

являются стабильными соединениями (т.е. соединениями, которые можно выделить, охарактеризовать и проверить на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, также специально охватываются настоящим изобретением и раскрыты в настоящей заявке точно так же, как если бы каждая такая подкомбинация химических групп была отдельно и явным образом раскрыта в настоящей заявке.

Определения

[151] В контексте настоящей заявки термин “алкил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно является разветвленной и содержит 1-20 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления алкил предпочтительно может иметь ограниченную длину, включая C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_9 , C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 и C_1-C_4 . В качестве иллюстрации такие алкильные группы с конкретно ограниченной длиной, включая C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 и C_1-C_4 и т.п., могут называться “низший алкил”. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклические группы, гидроксильные, алкоксильные, арилоксильные, меркапто-, алкилтио-, арилтио-, циано-, галоген-, карбонил-, оксо-, (=O), тиокарбонил-, О-карбамил-, N-карбамил-, О-тиокарбамил-, N-тиокарбамил-, С-амидо-, N-амидо-, С-карбоксий-, О-карбоксий-, нитро- и амино- или группы, описанные в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Следует понимать, что “алкил” может быть объединен с другими группами, такими как указанные выше, с образованием функционализированного алкила. Например, комбинация “алкильной” группы, описанной в настоящей заявке, с “карбоксий” группой может называться “карбоксийалкильной” группой. Другие неограничивающие примеры включают гидроксийалкил, аминокислотный алкил и т.п.

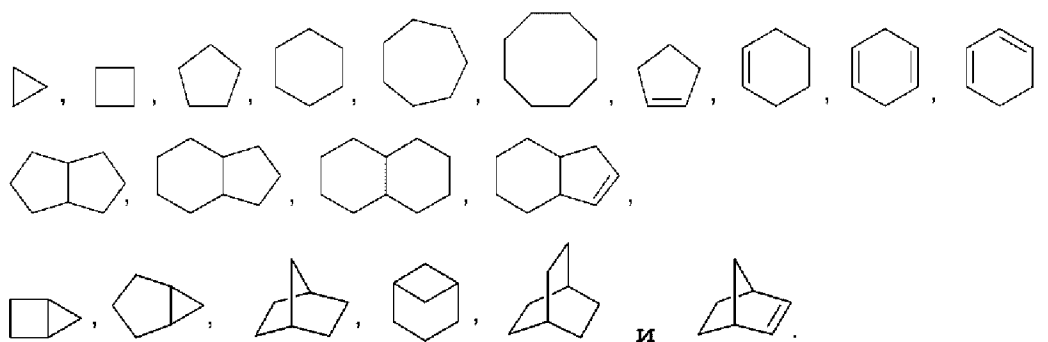
[152] В контексте настоящей заявки термин “алкенил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно является разветвленной и содержит от 2 до 20 атомов углерода и также включает по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь (т.е. $C=C$). Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления алкенил предпочтительно может иметь ограниченную длину, включая C_2-C_{12} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 . В качестве примера, такие алкенильные группы конкретно ограниченной длины, включая C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 , могут называться низшим алкенилом. Алкенил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и т.п.

[153] В контексте настоящей заявки термин “алкинил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно является разветвленной и содержит от 2 до 20 атомов

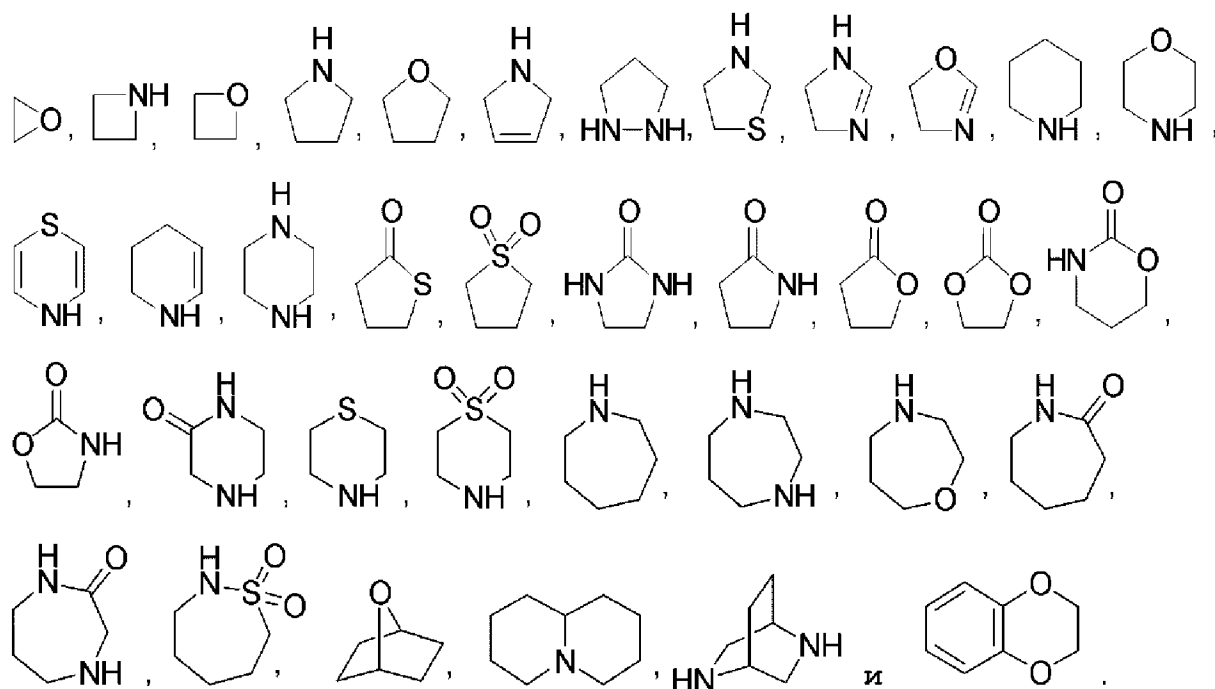
углерода и также включает по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь (т.е. $C\equiv C$). Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления каждый алкинил предпочтительно может иметь ограниченную длину, включая C_2-C_{12} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 . В качестве примера, такие алкинильные группы конкретно ограниченной длины, включая C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 и C_2-C_4 , могут называться низшим алкинилом. Алкинил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и т.п.

[154] В контексте настоящей заявки термин “арил” относится к полностью углеродным моноциклическим или полициклическим группам с конденсированными кольцами из 6-12 атомов углерода, имеющим полностью сопряженную пи-электронную систему. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления арил может преимущественно иметь ограниченный размер, как например C_6-C_{10} арил. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтиленил и антраценил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке.

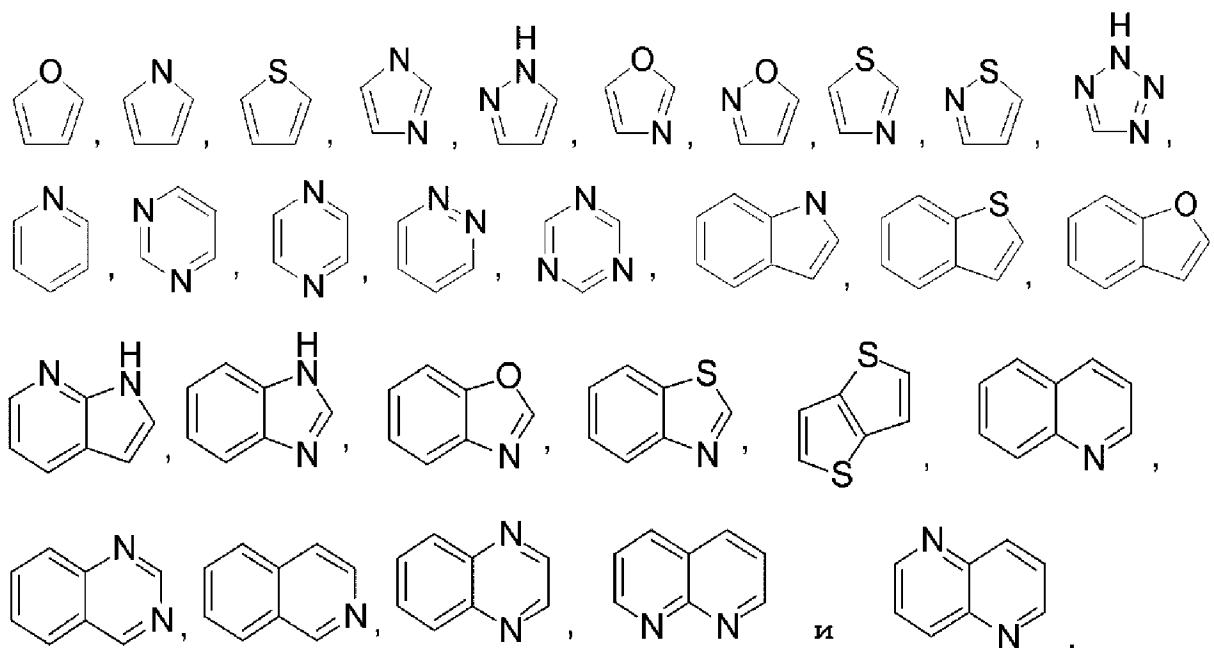
[155] В контексте настоящей заявки термин “циклоалкил” относится к 3-15-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу, включая полностью углеродное 5-членное/6-членное или 6-членное/6-членное конденсированное бициклическое кольцо, или мультициклической конденсированной кольцевой (“конденсированная” кольцевая система означает, что каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов углерода с каждым другим кольцом в системе) группе, или карбоциклическому кольцу, которое является конденсированным с другой группой, такой как гетероциклическая, например, кольцо 5- или 6-членного циклоалкила, конденсированное с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, где одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но циклоалкил не содержит полностью сопряженной пи-электронной системы. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления циклоалкил может преимущественно иметь ограниченный размер, как например C_3-C_{13} , C_3-C_9 , C_3-C_6 и C_4-C_6 . Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, цикlopентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, адамантил, норборнил, норборненил, 9H-флуорен-9-ил и т.п. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп, показанных на графических изображениях, включают следующие группы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



[156] В контексте настоящей заявки термин “гетероциклоалкил” относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе, имеющей в кольце(кольцах) от 3 до 12 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, такой как азот, кислород или сера, остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Гетероциклоалкил необязательно может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Гетероциклоалкильная группа может быть конденсирована с другой группой, такой как другой гетероциклоалкил или гетероарильная группа. Гетероциклоалкил может иметь одну или несколько двойных связей, включая двойные связи с азотом (например, $C=N$ или $N=N$), но не содержит полностью сопряженной π -электронной системы. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил может преимущественно иметь ограниченный размер, как например 3-7-членный гетероциклоалкил, 5-7-членный гетероциклоалкил, 3-, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил и т.п. Гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, оксиранил, тианарил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, оксепанил, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 5,6-дигидро-2Н-пиранил, 2Н-пиранил, 1, 2, 3, 4-тетрагидропиридинил и т.п. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, показанных на графических изображениях, включают следующие группы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



[157] В контексте настоящей заявки термин “гетероарил” относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе из 5-12 кольцевых атомов, содержащей один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, а также имеющей полностью сопряженную пи-электронную систему. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления гетероарил может преимущественно иметь ограниченный размер, как например 3-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероарил и т.п. Гетероарил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, тетразолил, триазинил, пиразинил, тетразинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил и карбазолил и т.п. Иллюстративные примеры гетероарильных групп, показанных на графических изображениях, включают следующие группы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



[158] В контексте настоящей заявки “гидроксн” или “гидроксил” относится к группе -ОН.

[159] В контексте настоящей заявки “алкокси” относится как к группе -О-(алкил), так и к группе -О-(незамещенный циклоалкил). Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, бutoкси, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси, циклогексилокси и т.п.

[160] В контексте настоящей заявки “арилокси” относится к -О-арильной или -О-гетероарильной группе. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, фенокси, пиридилокси, фуранилокси, тиенилокси, пиримидинолокси, пиазанилокси и т.п.

[161] В контексте настоящей заявки “меркапто” относится к группе -SH.

[162] В контексте настоящей заявки “алкилтио” относится к группе -S-(алкил) или -S-(незамещенный циклоалкил). Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, циклопропилтио, циклобутилтио, цикlopентилтио, циклогексилтио и т.п.

[163] В контексте настоящей заявки “арилтио” относится к -S-арильной или -S-гетероарильной группе. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, фенилтио, пиридинилтио, фуранилтио, тиенилтио, пиримидинилтио и т.п.

[164] В контексте настоящей заявки “гало” или “галоген” относится к фтору, хлору, бромy или йоду.

[165] В контексте настоящей заявки “циано” относится к группе -CN.

[166] Термин “оксо” представляет собой карбонильный кислород. Например, цикlopентил, замещенный оксо, представляет собой цикlopентанон.

[167] В контексте настоящей заявки “связь” относится к ковалентной связи.

[168] Термин “замещенный” означает, что указанная группа или фрагмент несет один или несколько заместителей. Термин “незамещенный” означает, что указанная группа

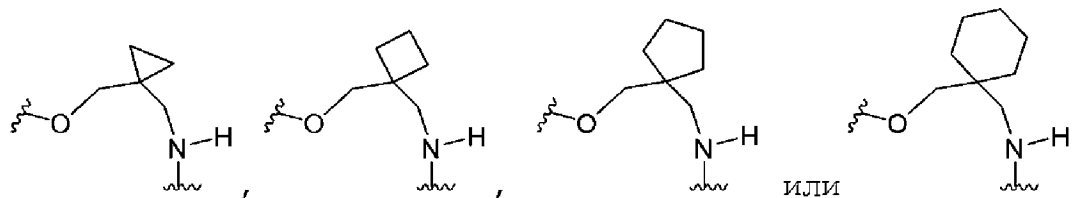
не имеет заместителей. Когда термин “замещенный” используется для описания структурной системы, подразумевается, что замещение происходит в любом допустимом по валентности положении в системе. В некоторых вариантах осуществления “замещенный” означает, что указанная группа или фрагмент содержит один, два или три заместителя. В других вариантах осуществления “замещенный” означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или два заместителя. В других вариантах осуществления “замещенный” означает, что указанная группа или фрагмент содержит один заместитель.

[169] В контексте настоящей заявки “необязательный” или “необязательно” означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но не обязательно, иметь место, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого не происходит. Например, “где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом” означает, что алкил может, но не обязательно, присутствовать на любом из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или моно- или бициклического гетероарила путем замены атома водорода на каждую алкильную группу, и описание включает ситуации, когда C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил замещен алкильной группой, и ситуации, когда C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил не замещен алкильной группой.

[170] В контексте настоящей заявки “независимо” означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство следует рассматривать отдельно от других подобных событий или обстоятельств. Например, в случае, когда несколько эквивалентных водородных групп необязательно замещены другой группой, описанной в данных обстоятельствах, использование “независимо необязательно” означает, что каждый вариант атома водорода в группе может быть замещен другой группой, где группы, заменяющие каждый из атомов водорода, могут быть одинаковыми или разными. Или, например, когда существует несколько групп, каждая из которых может быть выбрана из набора возможностей, использование “независимо” означает, что каждая из групп может быть выбрана из ряда возможностей отдельно от любой другой группы, и выбранные группы в данных обстоятельствах могут быть одинаковыми или разными.

[171] В контексте настоящей заявки фраза “вместе с атомом углерода, к которому они присоединены” или “вместе с атомом углерода, к которому они присоединены” означает, что два заместителя (например, R^1 и R^2), присоединенные к одному и тому же атому углерода, образуют группы, определенные в формуле изобретения, такие как C_3 - C_6 циклоалкил. В частности, фраза “вместе с атомом углерода, к которому они присоединены” означает, что когда, например, R^1 и R^2 и атом углерода, к которому они присоединены,

образуют C₃-C₆ циклоалкил, тогда образовавшееся кольцо будет присоединено к тому же атому углерода. Например, фраза “R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил”, используемая в связи с вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке, включает соединения, представленные следующим образом:



[172] где указанные выше спироциклические кольца могут быть необязательно замещены, как определено в данном варианте осуществления.

[173] В контексте настоящей заявки термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к тем солям, противоионы которых можно использовать в фармацевтических препаратах. См., в целом, S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и подходят для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящей заявке, может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной каждого типа и, соответственно, реагировать с рядом неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Такие соли включают:

[174] (1) кислотно-аддитивные соли, которые можно получить взаимодействием свободного основания исходного соединения с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота и т.п., или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, (D) или (L) яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и т.п.; или

[175] (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин, N-метилглуктамин и т.п.

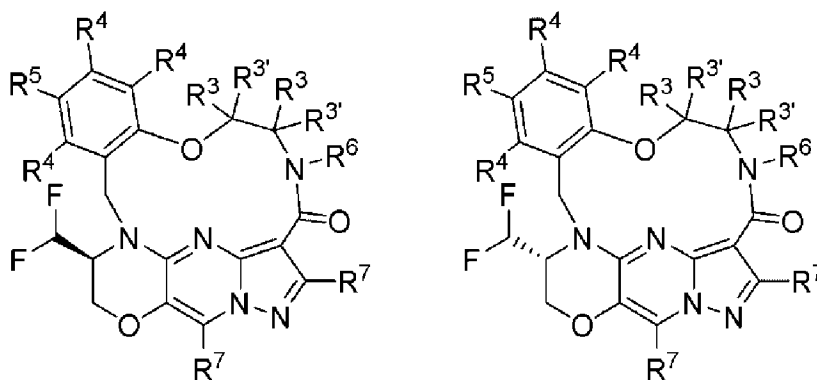
[176] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области, и любая такая фармацевтически приемлемая соль может рассматриваться в связи с описанными в настоящей заявке вариантами осуществления. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты,

бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

[177] Для соединения формулы I-IIIА, которое содержит основной азот, фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота, или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как приведенные в качестве примеров в настоящей заявке, и любая другая кислота и ее смеси, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заместители в свете обычного уровня квалификации в этой технологии.

[178] Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы I-IIIА и способам лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин “пролекарство” означает предшественника указанного соединения, который после введения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство в физиологических условиях pH преобразуется в соединение формулы I-IIIА). “Фармацевтически приемлемое пролекарство” представляет собой пролекарство, которое

этом примере



или

[182] и другие стереохимические комбинации в зависимости от идентичности каждого R^3 и $R^{3'}$.

[183] Любая формула, приведенная в настоящей заявке, также предназначена для обозначения немеченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченые изотопами соединения имеют структуры, представленные приведенными в настоящей заявке формулами, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Такие меченные изотопами соединения полезны в исследованиях метаболизма (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), методах детекции или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)], включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении субъектов. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке. Меченные изотопами соединения по изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых на схемах или в примерах и в получениях, описанных ниже, с использованием легко доступного изотопно-меченного реагента вместо не меченного изотопом реагента.

[184] В контексте настоящей заявки “ALK” относится к киназе анапластической лимфомы, которая вместе с лейкоцитарной тирозинкиназой (LTK) относится к надсемейству рецепторов инсулина (IR) рецепторных тирозинкиназ. Следует понимать, что ALK относится к гену *ALK*, соответствующей мРНК, транскрибированной с гена *ALK*, белковому продукту трансляции соответствующей мРНК, а также каждому из вышеуказанных, включая перестройку или слияние части ALK с другим геном или продуктом гена, включая, но не ограничиваясь этим, NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN, ALO17, MYH9 и т.п. Кроме того, следует понимать, что “ALK” относится к

мутациям в гене *ALK* или белке ALK, которые могут быть результатом механизмов приобретенной резистентности к лечению ингибиторами ALK, как описано выше. Следует понимать, что мутация ALK не обязательно зависит от идентичности партнера по перегруппировке или слиянию, например, EML4, NPM и т.п., и что мутация может быть, например, миссенс-мутацией, инсерцией или делецией, которая происходит в ALK-части перегруппировки или белка слияния ALK. Примеры сайтов мутаций включают, но не ограничиваются этим, L1196, L1198, G1202, D1203, S1206, T1151, L1152, E1210, F1174, C1156, I1171, V1180, F1245, G1269, R1275 и т.п. и их комбинации. Примеры ALK мутаций включают, но не ограничиваются этим, L1196M, G1202R, C1156Y, D1203N, делеции G1202, E1210K, S1206C, F1174C, F1174L, F1174S, F1174V, F1245C, G1269A, G1269S, I1171N, L1152P, L1152R, L1198F, R1275Q, S1206R, T1151-L1152insT, T1151M, V1180L и т.п. и их комбинации. Примеры множественных мутаций ALK включают, но не ограничиваются этим, E1210K/D1203N, E1210K/S1206C, L1198F/C1156Y, L1198F/G1202R, L1198F/L1196M, L1196M/G1202R, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A, G1202R/G1269A/L1204V и т.п.

[185] В контексте настоящей заявки термин “рак” включает, но не ограничивается ими, ALCL, NSCLC, нейробластомы, воспалительную миофибробластическую опухоль, почечно-клеточную карциному взрослых, детскую почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, ER⁺ рак молочной железы, аденокарциному толстой кишки, глиобластому, мультиформную глиобластому, анапластический рак щитовидной железы, холангиокарциному, рак яичников, аденокарциному желудка, колоректальный рак, воспалительную миофибробластную опухоль, ангиосаркому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, внутripеченочную холангиокарциному, папиллярный рак щитовидной железы, шпидоидные новообразования, саркому, астроцитому, глиому головного мозга низкой степени злокачественности, секреторную карциному молочной железы, аналог карциномы молочной железы, острый миелоидный лейкоз, врожденную мезобластную нефрому, врожденные фибросаркомы, Ph-подобный острый лимфобластный лейкоз, карциному щитовидной железы, меланому кожи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, педиатрическую глиому CML, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному легкого, серозную цистаденокарциному яичника, меланому кожи, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, лимфому Ходжкина и серозный и светлоклеточный рак эндометрия.

Репрезентативные варианты осуществления

[186] В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, моно- или бициклический гетероарил, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN или -NO₂, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆

алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле и моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ и R², если он присутствует, независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил.

[187] В некоторых вариантах осуществления каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, моно- или бициклический гетероарил, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN или -NO₂, где каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила, где каждый атом водорода в C₃-C₆ циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления каждый R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ и R^{3'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C₃-C₆ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3'} представляет собой H или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления оба R^{3'}, взятые вместе, объединяются с образованием двухвалентной группы -(CR¹R²)_m-, где m имеет значение 1 или 2.

[188] В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой H или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фтор.

[189] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, дейтерий или C_1 - C_6 алкил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OR^e$, $-SR^e$ или $-NR^eR^f$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

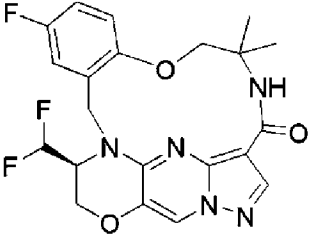
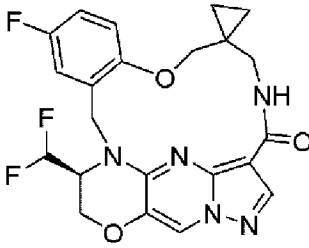
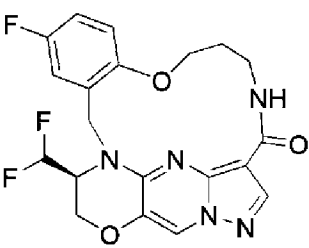
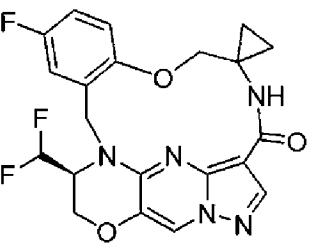
[190] В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо представляет собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

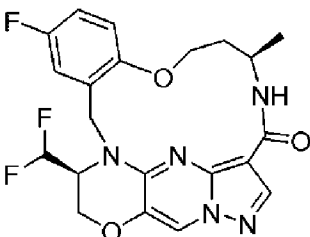
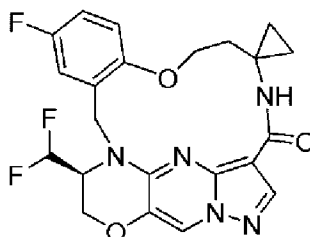
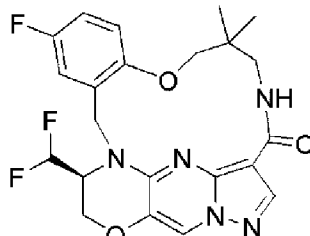
[191] В некоторых вариантах осуществления каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, включающей H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил и 5-7-членный гетероарил.

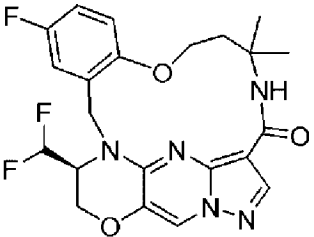
[192] В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 1.

[193] Далее представлены иллюстративные варианты осуществления соединений формул I-IIIА:

Соед.	Структура	Название

1		(4<i>S</i>)-4-(Дифторметил)-8-фтор-13,13-диметил-3,4,13,14-тетрагидро-6<i>H</i>-18,1-(метено)[1,4]оксазино[3,4-<i>i</i>]пиразоло[4,3-<i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-15(12<i>H</i>)-он также известный как (<i>S</i>,14<i>aE</i>,15<i>aE</i>)-13-(дифторметил)-35-фтор-6,6-диметил-13,14-дигидро-12<i>H</i>-4-окса-7-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4-<i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклооктафан-8-он
2		(16'<i>S</i>)-16'-(Дифторметил)-12'-фтор-4'<i>H</i>,5'<i>H</i>,6'<i>H</i>,8'<i>H</i>,14'<i>H</i>,16'<i>H</i>,17'<i>H</i>-спиро[циклопропан-1,7'-[1,19](метено)[1,4]оксазино[3,4-<i>j</i>]пиразоло[4,3-<i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин]-4'-он также известный как (<i>S</i>,4<i>a'E</i>,5<i>a'E</i>)-3'-(дифторметил)-5'-фторспиро[циклопропан-1,6'-4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4-<i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан]-9'-он
3		(16<i>S</i>)-16-(Дифторметил)-12-фтор-5,6,7,8,16,17-гексагидро-4<i>H</i>,14<i>H</i>-1,19-(метено)[1,4]оксазино[3,4-<i>l</i>]пиразоло[4,3-<i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин-4-он также известный как (<i>S</i>,14<i>aE</i>,15<i>aE</i>)-13-(дифторметил)-35-фтор-13,14-дигидро-12<i>H</i>-4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4-<i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан-9-он
4		(4'<i>S</i>)-4'-(Дифторметил)-8'-фтор-3'<i>H</i>,4'<i>H</i>,6'<i>H</i>,12'<i>H</i>,14'<i>H</i>,15'<i>H</i>-спиро[циклопропан-1,13'-[18,1](метено)[1,4]оксазино[3,4-<i>i</i>]пиразоло[4,3-<i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин]-15'-он также известный как (<i>S</i>,4<i>a'E</i>,5<i>a'E</i>)-3'-(дифторметил)-5'-

		фторспиро[циклопропан-1,6'-4-окса-7-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4-b][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклооктафан]-8'-он
5		(6 <i>R</i> ,16 <i>S</i>)-16-(Дифторметил)-12-фтор-6-метил-5,6,7,8,16,17-гексагидро-4 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -1,19-(метено)[1,4]оксазино[3,4- <i>j</i>]пиразоло[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин-4-он также известный как (13 <i>S</i> ,14 <i>aE</i> ,15 <i>aE</i> ,7 <i>R</i>)-13-(дифторметил)-35-фтор-7-метил-13,14-дигидро-12 <i>H</i> -4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4- <i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан-9-он
6		(16' <i>S</i>)-16'-(Дифторметил)-12'-фтор-4' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,7' <i>H</i> ,8' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,16' <i>H</i> ,17' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,6'-[1,19](метено)[1,4]оксазино[3,4- <i>j</i>]пиразоло[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин]-4'-он также известный как (<i>S</i> ,4 <i>a'E</i> ,5 <i>a'E</i>)-3'-(дифторметил)-5'-фторспиро[циклопропан-1,7'-4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4- <i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан]-9'-он
7		(16 <i>S</i>)-16-(Дифторметил)-12-фтор-7,7-диметил-5,6,7,8,16,17-гексагидро-4 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -1,19-(метено)[1,4]оксазино[3,4- <i>j</i>]пиразоло[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин-4-он также известный как (<i>S</i> ,14 <i>aE</i> ,15 <i>aE</i>)-13-(дифторметил)-35-фтор-6,6-диметил-13,14-дигидро-12 <i>H</i> -4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4- <i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан-9-он

8		(16<i>S</i>)-16-(Дифторметил)-12-фтор-6,6-диметил-5,6,7,8,16,17-гексагидро-4<i>H</i>,14<i>H</i>-1,19-(метено)[1,4]оксазино[3,4-<i>j</i>]пиразоло[4,3-<i>g</i>][1,5,9,11]бензоксатриазациклотетрадецин-4-он также известный как (<i>S</i>,14<i>aE</i>,15<i>aE</i>)-13-(дифторметил)-35-фтор-7,7-диметил-13,14-дигидро-12<i>H</i>-4-окса-8-аза-1(4,6)-пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[5,4-<i>b</i>][1,4]оксазина-3(1,2)-бензолациклононафан-9-он
---	---	--

[194] Специалистам в данной области будет понятно, что соединения, перечисленные или проиллюстрированные в настоящей заявке, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные соединения в рамках этих определенных терминов.

Фармацевтические композиции

[195] Для лечебных целей фармацевтические композиции, включающие описанные в настоящей заявке соединения, могут дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой вещество, которое является нетоксичным и в остальном биологически подходящим для введения субъекту. Такие эксципиенты облегчают введение описанных в настоящей заявке соединений и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, красители, наполнители, эмульгаторы или вещества, изменяющие вкус. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции можно получить с использованием известных методов компаундирования или тех, которые стали доступны специалистам в данной области.

[196] Стерильные композиции также рассматриваются изобретением, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормам, регулирующим такие композиции.

[197] Фармацевтические композиции и описанные в настоящей заявке соединения можно сформулировать в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях или в виде пилюль, таблеток, пастилок, суппозитория, саше, драже, гранул, порошков, порошков для восстановления или капсул вместе с твердыми носителями в соответствии с обычными методами, известными в данной области техники для получения различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить подходящим путем доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или глазной пути, или путем ингаляции. Предпочтительно композиции формулируют для

внутривенного или перорального введения.

[198] Для перорального введения соединения по изобретению могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения пероральных композиций соединения по изобретению можно сформулировать таким образом, чтобы обеспечить дозировку, например, от около 0,1 мг до 1 г в день, или от около 1 мг до 50 мг в день, или от около 50 до 250 мг в день, или от около 250 мг до 1 г в день. Таблетки для перорального применения могут включать активный ингредиент (ингредиенты), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, дезинтегрирующие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких пероральных эксципиентов включают этанол, глицерин, воду и т.п. Крахмал, поливинилпирролидон (PVP), натрий крахмалгликолят, микрористаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются типичными разрыхлителями. Связующие могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он присутствует, может быть стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты таким веществом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления абсорбции в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

[199] Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул активный ингредиент(ингредиенты) можно смешать с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно получить путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

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

[201] Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, интраназальное или подкожное введение, средства по настоящему

изобретению могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, забуференных до соответствующего pH и изотоничности, или в масле, приемлемом для парентерального введения. Подходящие водные растворители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть представлены в виде единичных доз, таких как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых может быть извлечена соответствующая доза, или в твердой форме или в виде предварительного концентрата, которые можно использовать для приготовления состава для инъекций. Иллюстративные инфузионные дозы находятся в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин средства, смешанного с фармацевтическим носителем в течение периода от нескольких минут до нескольких дней.

[202] Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции по изобретению можно вводить с использованием, например, спрея, также содержащего подходящий носитель. Композиции по изобретению можно сформулировать для ректального введения в виде суппозиториев.

[203] Для местного применения соединения по настоящему изобретению предпочтительно формулируют в виде кремов или мазей или аналогичного носителя, подходящего для местного применения. Для местного применения соединения по изобретению можно смешать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства относительно носителя. В другом способе введения средств по изобретению можно использовать пластырь для трансдермальной доставки.

[204] В контексте настоящей заявки термины “лечить” или “лечение” охватывают как “профилактическое”, так и “терапевтическое” лечение. “Профилактическое” лечение означает отсрочку развития заболевания, симптома заболевания или медицинского состояния, подавление симптомов, которые могут появиться, или снижение риска развития или рецидива заболевания или симптома. “Терапевтическое” лечение включает снижение тяжести или подавление ухудшения существующего заболевания, симптома или состояния. Таким образом, лечение включает ослабление или предотвращение ухудшения существующих симптомов заболевания, предотвращение появления дополнительных симптомов, ослабление или предотвращение основных системных причин симптомов, ингибирование расстройства или заболевания, например остановку развития расстройства или заболевания, облегчение расстройства или заболевания, обеспечение регрессии расстройства или заболевания, облегчение состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или устранение симптомов заболевания или расстройства.

[205] Термин “субъект” относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек, или, в случае применения в ветеринарии, может быть лабораторным, сельскохозяйственным или домашним животным. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть домашним животным для ветеринарной терапии, таким как собака или

кошка. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть сельскохозяйственным животным, таким как корова, свинья, лошадь и т.п. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть лабораторным животным, таким как грызун (например, мышь, крыса и т.п.), примат (например, макак-резус и т.п.), собака и т.п.

[206] Примеры заболеваний включают рак, боль, неврологические заболевания, аутоиммунные заболевания и воспаление. Рак включает, например, рак легких, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак желудка и рак пищевода, глиобластому, рак головы и шеи, воспалительные миофибробластные опухоли и анапластическую крупноклеточную лимфому. Боль включает, например, боль от любого источника или любой этиологии, включая боль при раке, боль от химиотерапевтического лечения, нервную боль, боль от травмы или другие источники. Аутоиммунные заболевания включают, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, диабет I типа и волчанку. Примеры неврологических заболеваний включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона. Примеры воспалительных заболеваний включают атеросклероз, аллергию и воспаление в результате инфекции или травмы.

[207] В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции по изобретению специфически нацелены на рецепторные тирозинкиназы, в частности ALK, более конкретно на ALK, имеющую одну или несколько мутаций, как описано в настоящей заявке. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции можно использовать для предотвращения, реверсии, замедления или ингибирования активности ALK. В предпочтительных вариантах осуществления способы лечения нацелены на рак. В других вариантах осуществления способы предназначены для лечения рака легких, в частности немелкоклеточного рака легких.

[208] В способах ингибирования по изобретению “эффективное количество” означает количество, достаточное для ингибирования белка-мишени. Измерение такой целевой модуляции можно осуществить обычными аналитическими методами, такими как описанные ниже. Такая модуляция полезна в различных условиях, включая анализы *in vitro*. В таких способах клетка предпочтительно представляет собой раковую клетку с аномальной передачей сигналов из-за активации ALK, в частности ALK, имеющей одну или несколько мутаций, как описано в настоящей заявке.

[209] В некоторых вариантах осуществления применения и способы, описанные в настоящей заявке для любого из соединений формулы I-IIIa, могут быть предназначены для лечения рака, опосредованного ALK, или опосредованного перегруппировкой или слиянием ALK с другим геном или продуктом гена, включая, но не ограничиваясь этим, NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN, ALO17, MYH9 и т.п. В некоторых вариантах осуществления применения и способы, описанные в настоящей заявке для любого из соединений формулы I-IIIa, могут быть предназначены для лечения рака, опосредованного ALK или опосредованного перегруппировкой или слиянием ALK с

другим геном или продуктом гена, включая, но не ограничиваясь этим, NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN, ALO17, MYH9 и т.п., и присутствием по меньшей мере одной мутации, такой как миссенс-мутация, вставка или делеция, которая встречается в ALK-части перегруппировки или слитого белка ALK, где сайт мутации включает, но не ограничивается этим, L1196, L1198, G1202, D1203, S1206, T1151, L1152, E1210, F1174, C1156, I1171, V1180, F1245, G1269, R1275 и т.п. и их комбинации.

[210] В некоторых вариантах осуществления применения и способы, описанные в настоящей заявке для любого из соединений формулы I-IIIa, могут быть предназначены для лечения рака, опосредованного ALK, или опосредованного перегруппировкой или слиянием ALK с другим геном или продуктом гена, включая, но не ограничиваясь ими, NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN, ALO17, MYH9 и т.п., и присутствием по меньшей мере одной мутации, такой как миссенс-мутация, вставка или делеция, которая встречается в ALK-части перегруппировки или слитого белка ALK, где ALK мутация представляет собой L1196M, G1202R, C1156Y, D1203N, делеции G1202, E1210K, S1206C, F1174C, F1174L, F1174S, F1174V, F1245C, G1269A, G1269S, I1171N, L1152P, L1152R, L1198F, R1275Q, S1206R, T1151-L1152insT, T1151M, V1180L или т.п. и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления применения и способы, описанные в настоящей заявке для любого из соединений формулы I-IIIa, могут быть предназначены для лечения рака, опосредованного ALK, или опосредованного перегруппировкой или слиянием ALK с другим геном или продуктом гена, включая, но не ограничиваясь этим, NPM, EML4, TPR, TFG, ATIC, CLTC1, TPM4, MSN, ALO17, MYH9 и т.п., и присутствием по меньшей мере одной мутации, такой как миссенс-мутация, вставка или делеция, которая встречается в ALK-части перегруппировки или слитого белка ALK, где мутация представляет собой множественную мутацию ALK, выбранную из E1210K/D1203N, E1210K/S1206C, L1198F/C1156Y, L1198F/G1202R, L1198F/L1196M, L1196M/G1202R, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A и G1202R/G1269A/L1204V.

[211] В способах лечения по настоящему изобретению “эффективное количество” означает количество или дозу, достаточную для достижения желаемого терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений по изобретению могут быть установлены обычными методами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические испытания, с учетом обычных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики препарата, тяжести и течения инфекции, состояния здоровья субъекта, состояния и массы тела, а также заключения лечащего врача. Примерная доза находится в диапазоне от около 0,1 мг до 1 г в день, или от около 1 мг до 50 мг в день, или от около 50 до 250 мг в день, или от около 250 мг до 1 г в день. Общую дозу можно вводить в виде разовой или дробных доз (например, два раза в день (BID), три раза в день (TID), четыре раза в день (QID)).

[212] После улучшения состояния субъекта доза может быть скорректирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота

введения, или и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы уменьшились до надлежащего уровня, лечение можно прекратить. Субъектам, однако, может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов. Субъектам также может потребоваться хроническое лечение на долгосрочной основе.

Комбинации лекарственных средств

[213] Соединения по изобретению, описанные в настоящей заявке, можно использовать в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами при лечении заболеваний и расстройств, описанных в настоящей заявке. Другие дополнительные активные ингредиенты включают другие терапевтические средства или средства, которые смягчают неблагоприятные эффекты терапий в отношении предполагаемых мишеней заболевания. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, облегчения симптомов других заболеваний, уменьшения одного или нескольких побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в виде фармацевтической композиции, отдельной от соединения по настоящему изобретению, или они могут быть включены вместе с соединением по настоящему изобретению в единую фармацевтическую композицию. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно, до или после введения соединения по настоящему изобретению.

[214] Комбинированные средства включают дополнительные активные ингредиенты, которые, как известно или как было обнаружено, являются эффективными при лечении заболеваний и расстройств, описанных в настоящей заявке, включая те, которые активны в отношении другой мишени, связанной с заболеванием. Например, композиции и лекарственные формы по изобретению, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например другие активные вещества, полезные для лечения или паллиативного лечения целевых заболеваний или связанных с ними симптомов или состояний. При показаниях к лечению рака такие дополнительные средства включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы киназы, такие как ингибиторы EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб), ингибиторы Raf (например, вемурафениб), ингибиторы VEGFR (например, сунитиниб), ингибиторы ALK (например, кризотиниб) стандартные химиотерапевтические средства, такие как алкилирующие средства, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, препараты платины, ингибиторы митоза, антитела, гормональная терапия или кортикостероиды. При болевых показаниях подходящие используемые в комбинации средства включают противовоспалительные средства, такие как NSAID. Фармацевтические композиции по изобретению могут дополнительно включать одно или несколько таких активных средств, а способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества

одного или нескольких таких активных средств.

Химический синтез

[215] Типичные химические соединения, используемые в способах описания, теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, представленные ниже для их общего получения, и конкретные примеры, представленные далее. Специалистам в данной области должно быть понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящей заявке, исходные вещества могут быть соответствующим образом выбраны так, чтобы желаемые в конечном счете заместители можно было провести через схему реакций с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. Альтернативно, может оказаться необходимым или желательным использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно провести через схему реакций и при необходимости заменить желаемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, можно осуществить в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых групп.

Аббревиатуры

[216] В примерах, описанных в настоящей заявке, используются вещества, включая, но не ограничиваясь этим, которые описаны с использованием следующих аббревиатур, известных специалистам в данной области:

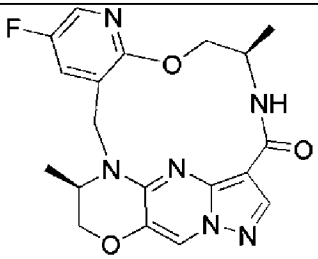
г	граммы
экв.	эквиваленты
ммоль	миллимоли
мл	миллилитры
EtOAc или EA	этилацетат
МГц	мегагерц
млн.д.	миллионные доли
Δ	химический сдвиг
с	синглет
д	дублет
т	триплет
кв	квартет
квин.	квинтет
шир.	широкий
м	мультиплет
Гц	герц
THF	тетрагидрофуран
°C	градусы Цельсия

R _f	коэффициент удерживания
N	нормальный
<i>J</i>	константа взаимодействия
DMSO- <i>d</i> ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
EtOH	этанол
DIPEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
мин	минуты
ч	часы
ТСХ	тонкослойная хроматография
М	молярный
МС	масс-спектр
<i>m/z</i>	отношение массы к заряду
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
мкМ	микромольный
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
Ед./мл	единицы активности на миллилитр
MOM-Cl	метоксиметилхлорид
DCM	дихлорметан
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид

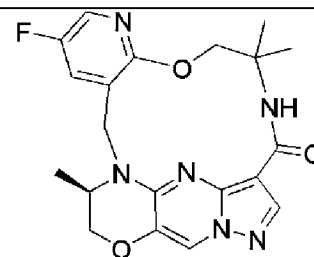
ПРИМЕРЫ

Сравнительные примеры

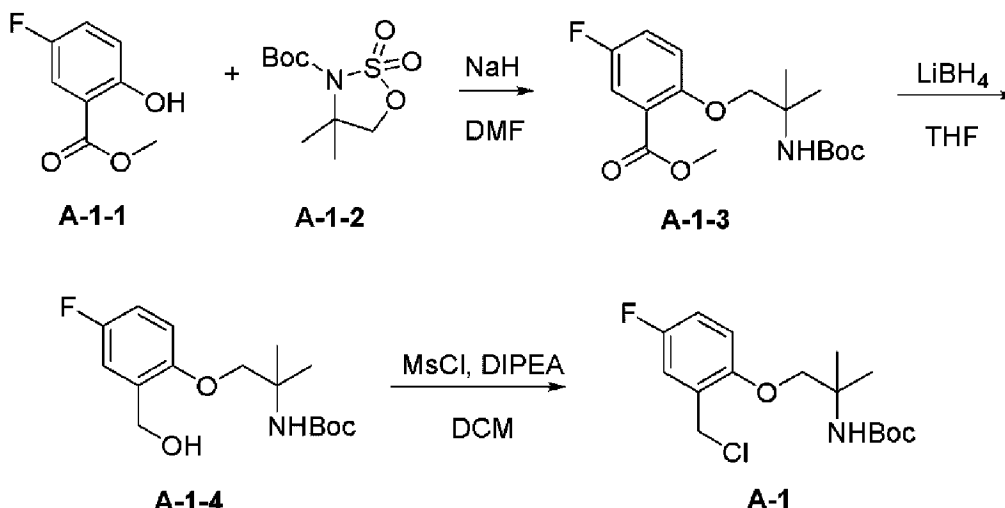
[217] Сравнительные Примеры 1 и 2 осуществляли, как описано в международной публикации WO 2019126122, соответствующей международной заявке РСТ/US2018/066159, поданной 18 декабря 2018 г.

Сравнительный пример	Структура
Сравн. пр. 1	

Сравн. пр. 2

**Пример 1: Общий способ А**

[218] Получение *трет*-Бутил {1-[2-(хлорметил)-4-фторфенокси]-2-метилпропан-2-ил}карбамата (A-1)



[219] Стадия 1: К соединению **A-1-1** (259 мг, 1,52 ммоль) в безводном DMF (7,35 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 91,3 мг, 2,28 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C. Реакционной смеси давали возможность перемешиваться и нагреваться в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли **A-1-2**. Реакционную смесь перемешивали и повышали температуру до 50°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн. 5 мл) при 0°C и энергично перемешивали. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO, 0-50% ЕА в гексане) давала соединение **A-1-3** (267 мг, 51% выход).

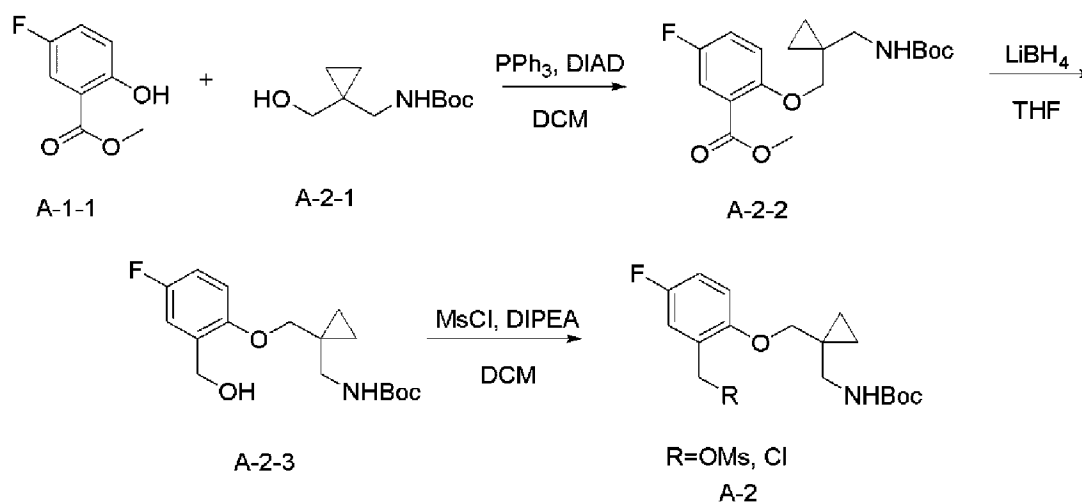
[220] Стадия 2: К соединению **A-1-3** (267 мг, 0,782 ммоль) в безводном THF (3,9 мл) добавляли LiBH₄ (34 мг, 1,56 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при повышении температуры до комнатной. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и 2 М раствором NaOH (1 мл), затем экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO, 0-50% ЕА в гексане с детекцией ELSD(испарительный детектор светорассеяния)) давала соединение **A-1-4** (29,3 мг, 12% выход).

[221] Стадия 3: К соединению **A-1-4** (29,3 мг, 93,5 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли основание Хунига (36,2 мг, 280,5 мкмоль, 48,8 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C

и добавляли мезилхлорид (13,9 мг, 121,5 мкмоль, 9,4 мкл). Реакционную смесь перемешивали при повышении температуры до 0-22°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили 2 М раствором HCl (водн.) (1 мл) при 0°C. Разбавляли водой и DCM (по 5 мл каждого), слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO, 0-50% EA в гексане) давала соединение **A-1** (25,2 мг, 75,9 мкмоль, 81% выход).

Пример 2: Общий способ В

[222] **Получение *трет*-Бутил [(1-{[2-(хлорметил)-4-фторфенокси]метил}циклопропил)метил]карбамата (A-2)**



[223] Стадия 1: К раствору соединения **A-1-1** (100 мг, 587,7 мкмоль), соединения **A-2-1** (118,2 мг, 587,7 мкмоль) и PPh_3 (231,2 мг, 881,6 мкмоль) в безводном DCM (403,14 мкл) при 0°C добавляли DIAD (190,2 мг, 940,4 мкмоль, 184,6 мкл) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 18 часов, нагревая ее до комнатной температуры. Колоночная флэш-хроматография (ISCO, 12 г диоксида кремния, 0-50% этилацетата в гексане) давала соединение **A-2-2** (163,1 мг, 433,3 мкмоль, 73,7% выход).

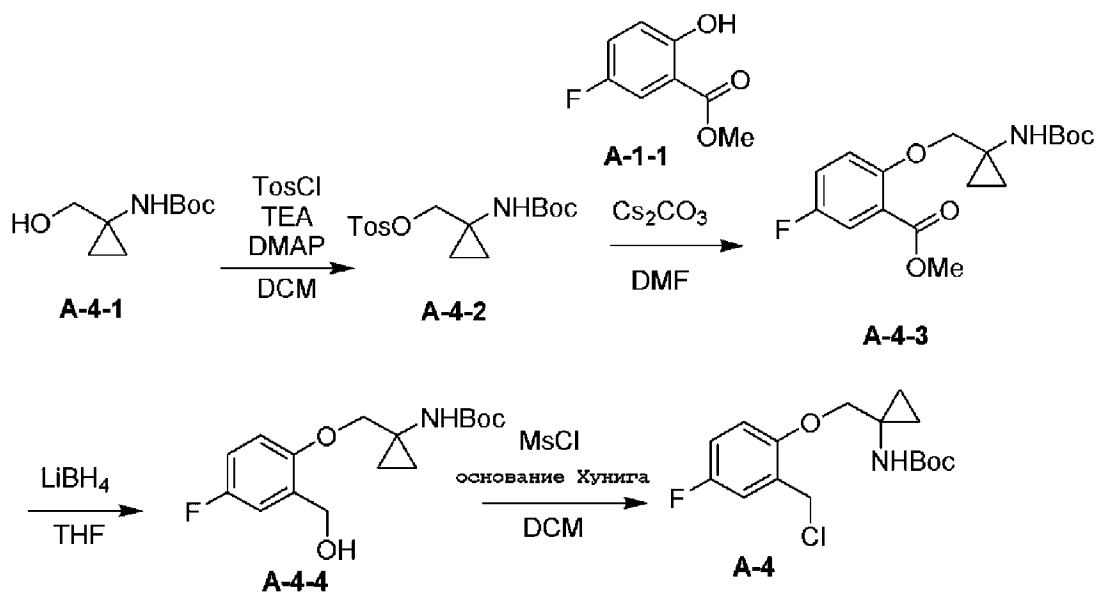
[224] Стадия 2: Соединение **A-2** получали в соответствии с **Общим способом А**, исходя из соединения **B-1-2** на стадии 2.

[225] Соединение **A-3** получали в соответствии с **Общим способом В**

[225] Соединения **A-5**, **A-6**, **A-7** и **A-8** получали в соответствии с **Общим способом В**

Пример 3: Общий способ С

[227] **Получение *трет*-бутил (1-((2-(хлорметил)-4-фторфенокси)метил)циклопропил)карбамата (A-4)**



[228] Соединение **A-4** получали в соответствии с **Общим способом С**

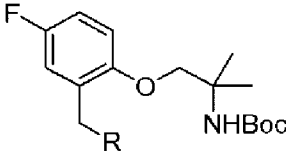
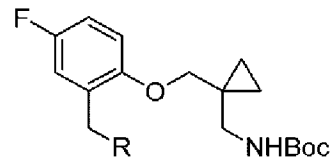
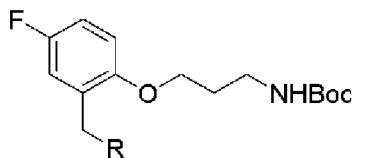
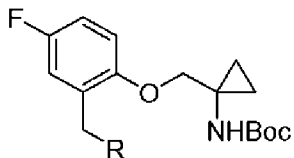
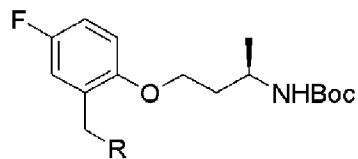
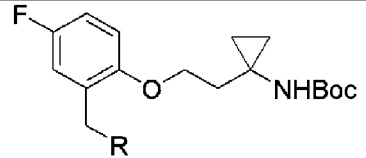
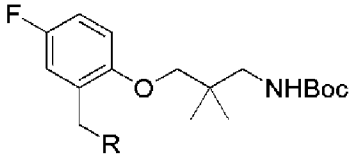
[229] Стадия 1. К раствору соединения **A-4-1** (500 мг, 2,67 ммоль) в DCM (12,25 мл) добавляли триэтиламин (811 мг, 8,0 ммоль, 1,12 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (TosCl , 611 мг, 3,2 ммоль) и DMAP (6,5 мг, 53 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 22°C и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли воду (15 мл) и DCM (10 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×10 мл), сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO , диоксид кремния 24 г, 0-30% этилацетата в гексане) давала соединение **A-4-2** (608 мг, 1,78 ммоль, 67%).

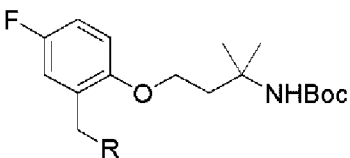
[230] Стадия 2. К раствору соединения **A-1-1** (100 мг, 588 мкмоль) в DMF (3,00 л) добавляли карбонат цезия (479 мг, 1,5 ммоль) и соединение **A-4-2** (200 мг, 588 моль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли при помощи DCM (5 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO , 0-80% этилацетата в гексане) давала соединение **A-4-3** (47 мг, 138 мкмоль, 23% выход).

[231] Стадия 3. К соединению **A-4-3** (47 мг, 138 мкмоль) в безводном THF (3,9 мл) при 0°C добавляли LiBH_4 (9 мг, 415 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 22°C и перемешивали в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 2 М раствором NaOH (3 мл) и водой (3 мл), затем экстрагировали при помощи DCM (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO , 0-12,5% метанола в дихлорметане) давала соединение **A-4-4** (37,1 мг, 119 мкмоль, 86% выход).

[232] Стадия 4. К соединению **A-4-4** (37,1 мг, 120 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли мезилхлорид (20,5 мг, 179 мкмоль, 14 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли основание Хунига (46 мг, 357 мкмоль, 62 мкл). Реакционную смесь медленно нагревали до 22°C и перемешивали в течение 71 часа. Реакционную смесь охлаждали до -

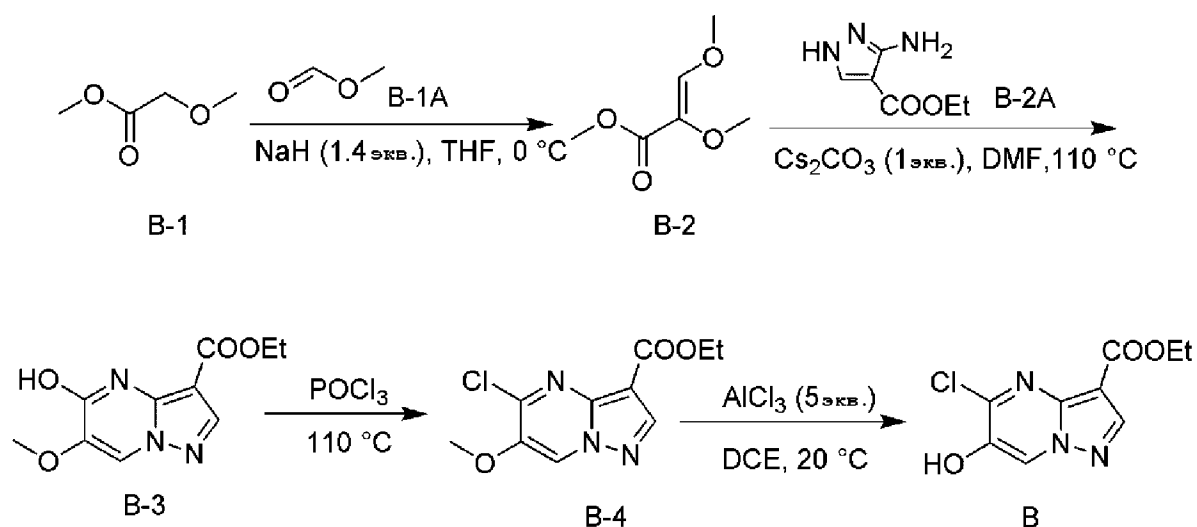
20°C и гасили 2 М раствором HCl (водн.) (2 мл). Разбавляли водой и DCM (по 2 мл каждого), слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (12 г диоксида кремния, ISCO, 0-40% этилацетата в гексане) давала соединение **A-4** (25,2 мг, 75,9 мкмоль, 75% выход).

Соед.#	Структура (R=OMs, Cl)	МС [M+Na] <i>m/z</i>
A-1		354,1
A-2		366,1
A-3		340,1
A-4		352,1
A-5		354,1
A-6		366,1
A-7		368,2

A-8		
-----	---	--

Пример 4: Общий способ D

[233] Получение этил 5-хлор-6-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (B)



[234] Стадия 1. К раствору соединения **B-1** (150 г, 1,44 моль, 143 мл, 1,00 экв.) и **B-1A** (104 г, 1,73 моль, 105 мл, 1,20 экв.) в тетрагидрофуране (3,00 л) медленно добавляли гидрид натрия (80,7 г, 2,02 моль, чистота 60,0%, 1,40 экв.) при 0 °C в течение 30 минут в атмосфере азота. В течение этого времени температуру поддерживали ниже 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 12 часов. Наблюдали образование белого твердого вещества, добавляли метил трет-бутиловый эфир (2,00 л), фильтровали и отфильтрованную лепешку сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **B-2** (283 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества.

[235] Стадия 2. К раствору соединения **B-2A** (165 г, 1,06 моль, 1,00 экв.) в DMF (3,00 л) добавляли карбонат цезия (624 г, 1,91 моль, 1,80 экв.) и **B-2** (279 г, 1,91 моль, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (3,00 л), к смеси медленно добавляли хлористоводородную кислоту (5,00 М, 1,80 л) при 20 °C и осажденные твердые вещества фильтровали и промывали метиловым спиртом (300 мл). Отфильтрованный осадок концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **B-3** (162 г, 609 ммоль, 57,4% выход, 89,3% чистота) в виде желтого твердого вещества.

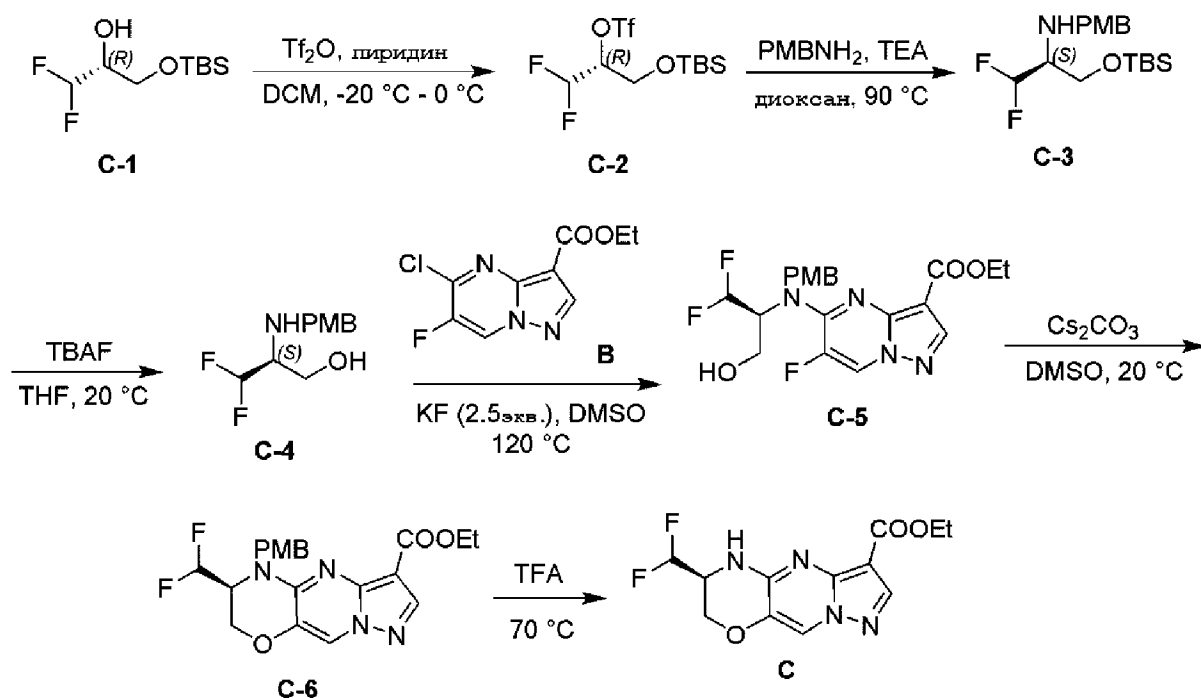
[236] Стадия 3. Соединение **B-3** (100 г, 375 ммоль, 1,00 экв.) добавляли к оксихлориду фосфора (300 мл). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и вплоть до осаждения продукта. Остаток разбавляли ледяной водой (1,00 л)

и фильтровали для удаления растворителя. Затем фильтровальную лепешку растворяли в дихлорметане (2,00 л) и добавляли воду (2,00 л). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **В-4** (64,0 г, 213 ммоль, 56,7% выход, 85,0% чистота) в виде серого твердого вещества.

[237] Стадия 4. Трихлорид алюминия (752 г, 5,64 моль, 308 мл, 5,00 экв.) добавляли одной порцией к безводному дихлорэтану (4,90 л) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 10 минут, затем к смеси добавляли соединение **В-4** (324 г, 1,13 моль, 1,00 экв.) пятью равными порциями. Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили добавлением хлористоводородной кислоты (5,00 М, 2,00 л) при 0°C, разбавляли водой (1,00 л) и затем экстрагировали этилацетатом (3,00 л × 3). Объединенные органические слои промывали водой (2,00 л) и насыщенным соевым раствором (1,00 л × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **В** (280 г, 920 ммоль, 81,6% выход, 79,4% чистота) в виде серого твердого вещества.

Пример 5: Общий способ Е

[238] Получение соединения **этил (3S)-3-(дифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,2]пиримида[2,4-d][1,4]оксазин-6-карбоксилата (С)**



[239] Стадия 1: К раствору соединения **C-1** (5,00 г, 22,1 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (120 мл) добавляли пиридин (2,80 г, 35,4 ммоль, 2,85 мл, 1,60 экв.) и трифторуксусный ангидрид (7,48 г, 26,5 ммоль, 4,37 мл, 1,20 экв.) при -20°C . Смесь перемешивали при -20°C – 0°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 30°C . Остаток разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали смесью петролейный эфир/этилацетат=10:1 (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои

промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-50/1) с получением соединения **C-2** (6,70 г, 16,8 ммоль, 76,2% выход, 90,0% чистота) в виде светло-желтого масла.

[240] Стадия 2. К раствору соединения **C-2** (0,50 г, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (229 мг, 1,67 ммоль, 216 мкл, 1,20 экв.) и триэтиламин (169 мг, 1,67 ммоль, 233 мкл, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=50/1-10/1) с получением соединения **C-3** (0,35 г, 1,01 ммоль, 72,3% выход, 99,5% чистота) в виде светло-желтого масла.

[241] Стадия 3. К раствору соединения **C-3** (3,35 г, 9,70 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (34,0 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,00 М, 9,70 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (80,0 мл) при 20°C и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=30/1-10/1) с получением соединения **C-4** (2,10 г, 8,99 ммоль, 92,7% выход, 99,0% чистота) в виде светло-желтого масла.

[242] Стадия 4. К раствору соединения **C-4** (2,60 г, 11,2 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (50,0 мл) добавляли фторид калия (1,63 г, 28,1 ммоль, 658 мкл, 2,50 экв.) и соединение **B** (2,74 г, 11,2 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-2/1) с получением соединения **C-5** (1,00 г, 1,83 ммоль, 16,3% выход, 80,3% чистота) в виде желтого масла.

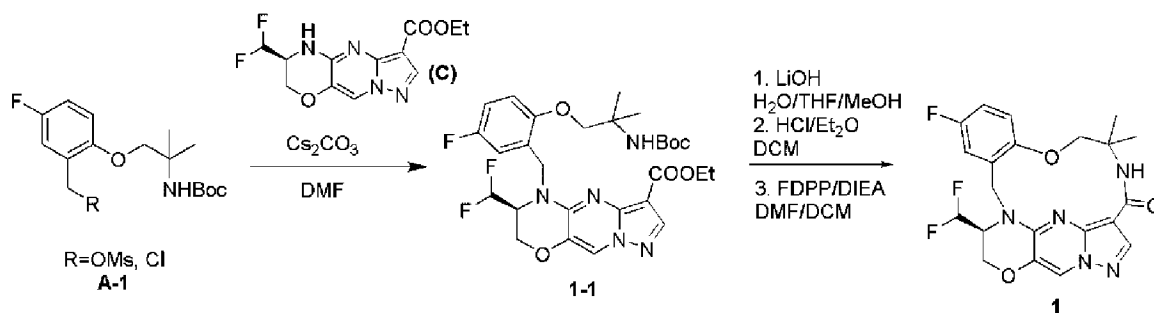
[243] Стадия 5. К раствору соединения **C-5** (1,00 г, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (70,0 мл) добавляли карбонат цезия (2,97 г, 9,12 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением соединения **C-6** (0,75 г, 1,43 ммоль, 62,9% выход, 80,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

[244] Стадия 6. Соединение **C-6** (0,51 г, 1,22 ммоль, 1,00 экв.) добавляли к трифторуксусной кислоте (10,0 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1) с получением соединения **C** (0,27 г, 862 мкмоль, 70,8% выход, 96,0% чистота) в виде серого твердого вещества.

Пример 6: Общий способ F

[245] Получение (4*S*)-4-(дифторметил)-8-фтор-13,13-диметил-3,4,13,14-тетрагидро-6*H*-18,1-(метено)[1,4]оксазино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-15(12*H*)-она (**1**)

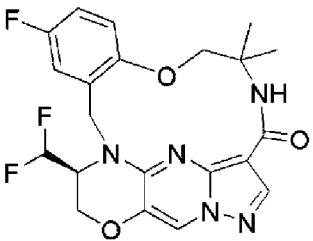
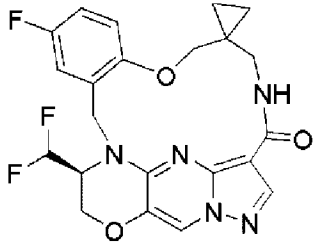
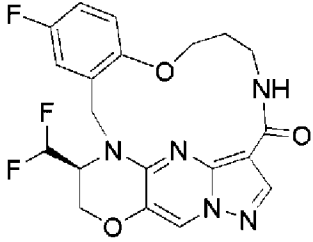


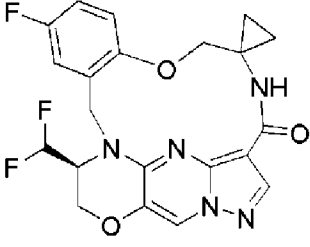
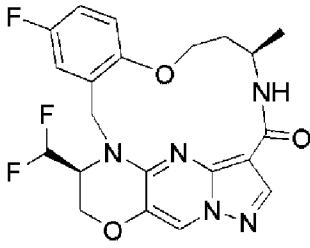
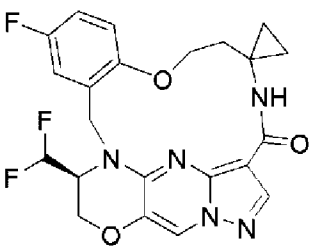
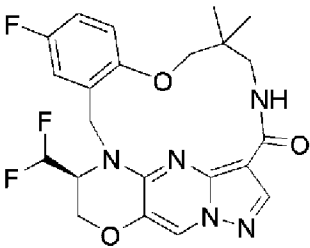
[246] Стадия 1: Соединение **A-1** (R=Cl, 25,2 мг, 75,95 мкмоль) растворяли в DMF (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли Cs₂CO₃ (65,55 мг, 201,18 мкмоль), а затем соединение **C** (20 мг, 67,06 мкмоль). Смесь перемешивали при 22°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли при помощи DCM (5мл) и охлаждали. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Колоночная флэш-хроматография (ISCO, 12 г, 20-80% этилацетата в гексане) давала соединение **1-1** (23,4 мг, 39,42 мкмоль, 59% выход).

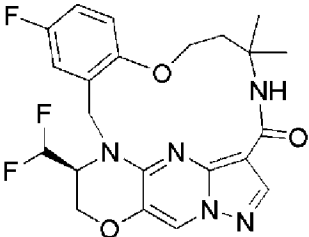
[247] Стадия 2: 1. К раствору соединения **1-1** (23,4 мг, 39,42 мкмоль) в THF (1 мл), 2 мл этанола (2 мл) и метанола (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор LiOH (2 М, 2 мл). Смесь перемешивали при 22°C в течение 36 часов. Охлаждали до -20°C, затем гасили водным раствором HCl (2,0 М, 2,1 мл) до кислотного pH. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над Na₂SO₄. Соли фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Неочищенное соединение использовали непосредственно без дополнительной очистки и с расчетом на количественный выход. 2. Неочищенное соединение растворяли в безводном DCM (2 мл) и добавляли раствор HCl/4 М диоксана (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали в течение 45 мин при 22°C, затем концентрировали досуха при пониженном давлении с последующей обработкой в высоком вакууме. Полученное неочищенное соединение использовали непосредственно без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. 3. Добавляли безводный DCM (1,90 мл), а затем

основание Хунига (50,93 мг, 394,05 мкмоль, 68,64 мкл) и FDPP (22,71 мг, 59,11 мкмоль) одной порцией. Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 18 часов, затем реакцию гасили 2 М раствором Na_2CO_3 (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, диоксид кремния 12 г, 0-10% метанола в дихлорметане) давала соединение **1** (10,8 мг, 24,14 мкмоль, 61,26% выход, 3 стадии).

[248] Соединения **2-8** получали в соответствии с Общим способом F с использованием исходных соединений **A-2 - A-8**, соответственно, с соединением **B**.

Соед.	Структура	МС [M+H] <i>m/z</i>	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ млн.д.
1		448,17	(500 МГц) 9,14 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,49 (дд, $J=9,16$, 2,86 Гц, 1 H) 7,00-7,16 (м, 2 H) 6,36-6,64 (м, 1 H) 5,60 (д, $J=14,89$ Гц, 1 H) 5,04 (шир.т, $J=10,02$ Гц, 1 H) 4,67 (д, $J=12,03$ Гц, 1 H) 4,34-4,41 (м, 1 H) 4,30 (д, $J=14,89$ Гц, 1 H) 4,09 (д, $J=9,74$ Гц, 1 H) 3,88 (д, $J=9,74$ Гц, 1 H) 1,63 (с, 3 H) 1,48 (с, 3 H)
2		460,17	(500 МГц) 8,65 (с, 1 H) 8,40-8,48 (м, 1 H) 8,06 (с, 1 H) 7,36 (шир.д, $J=9,16$ Гц, 1 H) 6,98-7,07 (м, 2 H) 6,50 (тд, $J=54,70$, 4,01 Гц, 1 H) 5,71 (шир.д, $J=14,89$ Гц, 1 H) 4,93-5,03 (м, 1 H) 4,78 (д, $J=10,31$ Гц, 1 H) 4,66 (д, $J=12,03$ Гц, 1 H) 4,34-4,43 (м, 1 H) 4,25 (д, $J=15,47$ Гц, 1 H) 3,76-3,83 (м, 1 H) 3,46 (шир.д, $J=10,31$ Гц, 1 H) 2,82 (шир. дд, $J=13,75$, 2,86 Гц, 1 H) 0,81-0,89 (м, 1 H) 0,65-0,76 (м, 3 H)
3		434,19	(500 МГц) 8,65 (с, 1 H) 8,23 (шир.д, $J=4,01$ Гц, 1 H) 8,06 (с, 1 H) 7,32 (шир.д, $J=8,59$ Гц, 1 H) 7,02-7,06 (м, 2 H) 6,35-6,61 (м, 1 H) 5,62 (д, $J=14,32$ Гц, 1 H) 4,91-5,00 (м, 1 H) 4,67 (д, $J=12,03$ Гц, 1 H) 4,40 (шир. дд, $J=10,88$, 5,16 Гц, 2 H)

			4,20-4,29 (м, 2 H) 3,62-3,71 (м, 1 H) 3,37-3,43 (м, 1 H) 2,03-2,16 (м, 2 H)
4		446,09	(500 МГц) 9,09 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 7,40 (дд, J=9,45, 3,15 Гц, 1 H) 7,04 (тд, J=8,45, 3,15 Гц, 1 H) 6,92-6,98 (м, 1 H) 6,50 (тд, J=54,84, 3,72 Гц, 1 H) 5,62 (д, J=14,32 Гц, 1 H) 4,96-5,04 (м, 1 H) 4,68 (д, J=12,03 Гц, 1 H) 4,32-4,38 (м, 1 H) 4,21-4,31 (м, 2 H) 3,91 (д, J=10,31 Гц, 1 H) 1,89-1,96 (м, 1 H) 0,95-1,07 (м, 2 H) 0,73-0,80 (м, 1 H)
5		448,20	(300 МГц) 8,63 (с, 1 H) 8,21 (д, J=6,51 Гц, 1 H) 8,05 (с, 1 H) 7,31 (дд, J=9,17, 2,75 Гц, 1 H) 6,92-7,07 (м, 2 H) 6,26-6,68 (м, 1 H) 5,62 (д, J=14,76 Гц, 1 H) 4,89-5,02 (м, 1 H) 4,66 (д, J=12,10 Гц, 1 H) 4,35 (шир. дд, J=11,83, 2,75 Гц, 1 H) 4,08-4,28 (м, 4 H) 2,16-2,30 (м, 1 H) 1,87-2,02 (м, 1 H) 1,26 (д, J=6,24 Гц, 3 H)
6		460,20	(500 МГц) 8,62 (с, 1 H) 8,18 (с, 1 H) 7,96 (с, 1 H) 7,24 (дд, J=9,16, 2,86 Гц, 1 H) 7,07 (дд, J=9,16, 4,58 Гц, 1 H) 6,96-7,03 (м, 1 H) 6,49 (тд, J=54,56, 3,72 Гц, 1 H) 5,58 (шир.д, J=14,89 Гц, 1 H) 4,88-4,95 (м, 1 H) 4,66 (д, J=12,03 Гц, 1 H) 4,36-4,54 (м, 2 H) 4,20-4,34 (м, 2 H) 2,09-2,22 (м, 1 H) 1,57-1,75 (м, 2 H) 1,12-1,17 (м, 1 H) 0,75-0,84 (м, 1 H) 0,66-0,73 (м, 1 H)
7		462,17	(300 МГц) 8,64 (с, 1 H) 8,46 (шир.д, J=3,21 Гц, 1 H) 8,07 (с, 1 H) 7,40 (дд, J=9,31, 2,89 Гц, 1 H) 7,01-7,17 (м, 2 H) 6,27-6,70 (м, 1 H) 5,66 (д, J=15,22 Гц, 1 H) 4,92-5,07 (м, 1 H) 4,66 (д, J=12,10 Гц, 1 H) 4,23-4,42 (м, 3 H) 3,60-3,68 (м, 1 H) 3,35-3,42 (м, 1 H) 3,22 (с, 1 H) 1,26 (с, 3

			H) 1,04 (с, 3 H)
8		462,22	(500 МГц) 8,61 (с, 1 H) 7,98-8,08 (м, 2 H) 7,41 (дд, J=9,16, 2,86 Гц, 1 H) 7,02-7,14 (м, 2 H) 6,46 (тд, J=54,56, 3,72 Гц, 1 H) 5,70 (шир.д, J=14,89 Гц, 1 H) 5,01 (шир.д, J=12,60 Гц, 1 H) 4,64 (д, J=12,03 Гц, 1 H) 4,49 (шир.т, J=10,02 Гц, 1 H) 4,29 (шир.д, J=10,31 Гц, 1 H) 4,21 (шир.д, J=14,89 Гц, 1 H) 3,95 (шир. дд, J=9,45, 5,44 Гц, 1 H) 2,25 (шир. дд, J=15,46, 9,74 Гц, 1 H) 1,87 (шир. дд, J=15,46, 5,15 Гц, 1 H) 1,59 (с, 3 H) 1,52 (с, 3 H)

Пример 7: Биологические анализы

Анализы in-vitro

Материалы и методы

Метод биохимического анализа киназы

[249] Биохимический анализ киназы выполняли в Reaction Biology Corporation (Malvern, PA) в соответствии с процедурами, описанными в ссылочном документе (Anastassiadis T, et al *Nat Biotechnol.* **2011**, 29, 1039). Специфические пары киназа/субстрат вместе с необходимыми кофакторами подготавливали в реакционном буфере; 20 mM Hepes pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO. Соединения вводили в реакцию, а затем примерно через 20 минут добавляли смесь АТФ (Sigma, St. Louis MO) и ³³P АТФ (Perkin Elmer, Waltham MA) до конечной концентрации 10 мкМ. Реакции осуществляли при комнатной температуре в течение 120 мин, с последующим нанесением реакционных смесей на ионообменную фильтровальную бумагу P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). Несвязанный фосфат удаляли путем интенсивной промывки фильтров в 0,75% растворе фосфорной кислоты. После вычитания фонового значения, полученного из контрольных реакций, содержащих неактивный фермент, данные киназной активности выражали как процент оставшейся киназной активности в испытываемых образцах по сравнению с реакциями с носителем (диметилсульфоксид). Значения IC₅₀ и подборы кривых получали с использованием Prism (программное обеспечение GraphPad).

Клеточные линии и клеточные культуры:

[250] Колоректальную клеточную линию KM 12 (несущую эндогенный гибридный ген TRPM3-TRKA) получали от NCI. Острую миелогенную клеточную линию KG-1 (несущую эндогенный гибридный ген OP2-FGFR1) приобретали в ATCC.

Клонирование и создание стабильных клеточных линий Ba/F3

[251] Ген EML4-ALK (вариант 1) дикого типа, G1202R, G1202R/L1196M, G1202R/L1198F, G1202R/C1156Y и L1196M/L1198F синтезировали в GenScript и клонировали в плазмиду pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). Ba/F3 EML4-ALK дикого типа, G1202R, G1202R/L1196M, G1202R/L1198F, G1202R/C1156Y, L1196M/L1198F, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A и G1202R/G1269A/L1204V получали путем трансдукции клеток Ba/F3 лентивирусом, содержащим EML4-ALK широкого типа, G1202R, G1202R/L1196M, G1202R/L1198F, G1202R/C1156Y, L1196M/L1198F, L1198F/C1156Y, G1202R/G1269A или G1202R/G1269A/L1204V. Стабильные клеточные линии отбирали путем обработки пуромицином с последующим удалением IL-3. Вкратце, 5×10^6 клеток Ba/F3 трансдуцировали супернатантом лентивируса в присутствии 8 мкг/мл сульфата протамина. Затем трансдуцированные клетки отбирали с использованием 1 мкг/мл пуромицина в присутствии IL3-содержащей среды RPMI1640 плюс 10% FBS. Через 10-12 дней после селекции выжившие клетки дополнительно отбирали на IL3-независимый рост.

Анализы клеточной пролиферации:

[252] Две тысячи клеток на лунку высевали в 384-луночный белый планшет на 24 часа, а затем обрабатывали соединениями в течение 72 часов (37°C, 5% CO₂). Клеточную пролиферацию измеряли с использованием анализа детекции АТФ на основе люциферазы CellTiter-Glo (Promega) в соответствии с протоколом изготовителя. Определение IC₅₀ осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Иммуноблоттинг для клеточных анализов фосфорилирования киназ

[253] Полмиллиона клеток (Ba/F3 EML4-ALK WT или G1202R) на лунку высевали в 24-луночный планшет на 24 часа, а затем обрабатывали соединением в течение 4 часов. Клетки собирали после обработки и лизировали в RIPA-буфере (50 mM Tris, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0,5% дезоксихолата, 0,1% SDS), дополненном 10 mM EDTA, 1X ингибиторами протеаз и фосфатаз Halt (Thermo Scientific). Белковые лизаты (примерно 20 мкг) разделяли на 4-12% преформированных гелях Bolt Bis-Tris с подвижным буфером MES (Life Technologies), переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием системы Trans-Blot Turbo Transfer (Bio-Rad) и выявляли при помощи антител, нацеленных на фосфорилированную ALK (Y1282/1283) (Cell Signaling Technology), ALK (Y1604), общую ALK (Cell Signaling Technology), актин (Cell Signaling Technology). Антитела обычно инкубировали в течение ночи при 4°C при легком встряхивании с последующими промывками и инкубацией с соответствующими HRP-конъюгированными вторичными антителами. Мембраны инкубировали с хемилюминесцентным субстратом в течение 5 мин при комнатной температуре (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Хемилюминесцентные изображения получали с использованием системы визуализации C-DiGit (LI-COR Biosciences). Относительную плотность хемилюминесцентных полос количественно определяли при помощи Image Studio Digits от LICOR.

Испытание на растворимость

[254] Аликвоту 1,035 мл фосфатного буфера (РВ) (рН 7,4) добавляли к 2,07 мг тестируемого соединения (для определения верхнего предела растворимости 2 мг·мл⁻¹) в 1,5-мл пробирках. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут и вращали на ротационном устройстве при комнатной температуре более 8 часов. После вращения пробирку обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 мин. 0,3 мл супернатанта переносили в 0,6-мл пробирку и удаляли после вращения в течение 5 мин для промывки, затем около 0,6 мл остаточного супернатанта переносили в промытую пробирку и снова центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 мин. Супернатант после каждого центрифугирования соответствующим образом разбавляли и переносили для ЖХ-МС/МС анализа, где строили стандартную кривую с 7 уровнями концентрации (2, 4, 10, 20, 40, 100 и 200 мкг·мл⁻¹) и использовали для количественного определения аналита в РВ.

Исследования стабильности в микросомах печени

[255] 1. Получение исходного и рабочего раствора

[256] Исходный раствор испытываемого соединения получали путем отвешивания 1,07 мг и растворения в 0,261 мл DMSO до достижения концентрации 10 мМ. Рабочий раствор испытываемого соединения получали путем разбавления исходного раствора с использованием DMSO до концентрации 300 мкМ.

[257] 2. Инкубация

[258] Анализ осуществляли в 96-луночных микротитровальных планшетах. В каждой лунке реакционная смесь (25 мкл) содержала испытываемое соединение в конечной концентрации 1 мкМ, 0,5 мг/мл белка микросом печени и 1 мМ NADPH в 100 мМ фосфатно-калиевом буфере, рН 7,4 с 3,3 мМ MgCl₂. Смеси инкубировали в двух повторах при 37°C в течение 0, 15, 30 или 60 минут и добавляли по 150 мкл гасящего раствора (ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты) с внутренним стандартом (буцетин для положительного ESI режима) в каждую лунку для прекращения реакции. Затем планшеты герметично закрывали и центрифугировали при 4°C в течение 15 минут при 4000 об/мин. Полученный супернатант переносили на свежие планшеты для ЖХ-МС/МС анализа испытываемых соединений. Верапамил использовали в качестве положительного контроля для проверки системы анализа.

[259] 3. ЖХ-МС/МС анализ

[260] Все образцы анализировали методом ЖХ-МС/МС с использованием устройства AB Sciex API 4000, соединенного с насосной системой Shimadzu LC-20AD LC. Аналитические образцы разделяли с использованием колонки Waters Atlantis T3 dC18 для ВЭЖХ с обращенной фазой (20 мм × 2,1 мм) при скорости потока 0,5 мл/мин. Подвижная фаза состояла из 0,1% муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В).

[261] 4. Расчеты

[262] Степень метаболизма вычисляли по исчезновению испытываемого соединения по сравнению с его исходной концентрацией. Начальные скорости клиренса испытываемых

соединений рассчитывали с использованием графика линейной регрессии полулогарифмических процентов оставшихся соединений в зависимости от времени. Константу скорости элиминации (равную отрицательному углу наклона) графика линейной регрессии затем использовали для определения $t_{1/2}$ и внутреннего клиренса (CL_{int}) с помощью следующей формулы:

k = - угол наклона

$t_{1/2} = 0,693/k$

$CL_{int} = k/C_{\text{белка}}$

[263] Где $C_{\text{белка}}$ (мг/мл) представляет собой концентрацию микросомального белка в системе инкубации. Этот метод определения внутреннего клиренса предполагает, что концентрация тестируемого соединения намного ниже константы Михаэлиса-Ментена соединения относительно его метаболизирующих ферментов.

Исследования in-vivo

Модели подкожного ксенотрансплантата у мышей с ослабленным иммунитетом

[264] Самок мышей SCID/Beige (возраст 5-8 недель) получали из лаборатории Charles River и помещали в одноразовые клетки Innovive IVC на вентилируемых стеллажах с HEPA-фильтром с неограниченным доступом к корму для грызунов и воде. Около пяти миллионов клеток в 100 мкл бессывороточной среды с добавлением 50% матригеля (Corning, Inc) имплантировали подкожно в область правого бока мыши. Размер опухоли и массу тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли электронным штангенциркулем, а объем опухоли рассчитывали как произведение $\text{длина} \times \text{ширина}^2 \times 0,5$. Мышей рандомизировали по размеру опухоли в группы лечения, когда объем опухоли достигал примерно 100-200 мм³. Соединение 1 или 2 вводили перорально, используя заранее определенные схемы и дозы. Носитель использовали в качестве отрицательного контроля. Лорлатиниб использовали в качестве эталона для оценки эффективности. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали следующим образом: если $TV_t > TV_0$, $TGI = 100\% \times (1 - (TV_t - TV_0) / (CV_t - CV_0))$; если $TV_t < TV_0$, $TGI = 100\% \times (2 - TV_t / TV_0)$; где TV_0 представляет собой средний объем опухоли в группе лечения в начале лечения, TV_t представляет собой средний объем опухоли в группе лечения в конце лечения, CV_0 представляет собой средний объем опухоли в контрольной группе, получавшей носитель, в начале лечения, и CV_t представляет собой средний объем опухоли в контрольной группе, получавшей носитель, в конце лечения. TGI больше чем 100% указывает на регрессию опухоли. Статистические анализы осуществляли с использованием GraphPad Prism 8.4.0, и $p < 0,05$ считали статистически значимой разницей.

Обработка опухолей и иммуноблоттинг для фармакодинамических исследований in vivo

[265] Мышей с ксенотрансплантатами опухолей гуманно умерщвляли, а опухоли вырезали, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C. Образцы замороженных опухолей обрабатывали при 4°C в 1x буфере для лизиса клеток (Cell Signaling Technologies) для экстракции белков. Образцы с SDS нагрузкой подготавливали

путем добавления 4X LDS буфера для образцов и 10X восстанавливающего реагента (Life Technologies, Inc) к белковому лизату. Образцы SDS белка опухоли обрабатывали SDS-PAGE и подвергали иммуноблотингу с кроличьими антифосфорилированными ALK Y1282/1283, кроличьими антифосфорилированными ALK Y1604, кроличьими анти-ALK и мышинными антиактиновыми антителами (Cell Signaling Technologies). Сигналы от иммуноблота определяли при помощи сканера блотов C-DiGit от LI-COR, а интенсивность сигнала определяли количественно с использованием программного обеспечения Image Studio Digit (LI-COR).

Фармакокинетические исследования на мышах

[266] Приготовление раствора носителя для испытываемого изделия

[267] Для получения 1 л раствора носителя (0,5% СМС и 1,0% Tween 80) 10 г Tween 80 смешивали с 985 мл воды в 1-л бутылки. Смесь перемешивали до полного растворения Tween 80. При продолжающемся перемешивании в раствор очень медленно всыпали 5 г СМС. Перемешивание продолжали до полного растворения СМС, что могло занять несколько часов. Полученный раствор носителя хранили при 4°C.

[268] Обработка ФК образца крови и процедура биоанализа

[269] Соединение суспендировали в растворе носителя и мышам перорально вводили разовую дозу соединения при выбранном уровне дозы. Образцы крови собирали в соответствии с установленным графиком в пробирки, содержащие K2-EDTA, с последующим осторожным перемешиванием для обеспечения распределения антикоагулянта. Сразу после того, как образец крови был собран и перемешан, его помещали на лед. Затем образцы центрифугировали при 4°C в течение 10 минут при 5000 об/мин. Плазму собирали в предварительно маркированные пробирки и хранили при -80°C до ЖХ-МС/МС анализа.

Результаты in-vitro

Ферментативная киназная активность против ALK и мутантных ALK

[270] Соединения испытывали против ALK и мутантных ALK в ферментных анализах каталитической активности киназы в Reaction Biology Corporation. Результаты представлены в Таблице 1. Соединение 1 ("Соед. 1") и Соединение 2 ("Соед. 2"), каждое, показали сильную ингибирующую киназу активность в отношении ALK и мутантных ALK со значениями $IC_{50} < 10$ нМ.

Таблица 1

Киназа	Соед. 1 IC_{50} (нМ)	Соед. 2 IC_{50} (нМ)
ALK	1,43	1,40
ALK (C1156Y)	0,19	0,11
ALK (D1203N)	4,36	2,90
ALK (делеция G1202)	0,53	0,45
ALK (E1210K)	0,34	0,21
ALK (E1210K/D1203N)	6,29	4,00

ALK (E1210K/S1206C)	0,22	0,13
ALK (F1174C)	1,78	0,92
ALK (F1174L)	0,69	0,42
ALK (F1174S)	1,20	0,76
ALK (F1245C)	0,75	0,41
ALK (G1202R)	0,88	0,74
ALK (G1269A)	1,55	1,28
ALK (G1269S)	6,60	6,14
ALK (I1171N)	2,29	1,16
ALK (L1152P)	2,92	1,96
ALK (L1152R)	1,10	0,83
ALK (L1196M)	0,29	0,18
ALK (L1198F)	1,05	0,85
ALK (L1198F/C1156Y)	0,24	0,15
ALK (L1198F/G1202R)	0,63	0,49
ALK (L1198F/L1196M)	0,18	0,10
ALK (R1275Q)	0,82	0,72
ALK (S1206R)	0,50	0,31
ALK (T1151-L1152insT)	1,25	0,86
ALK (T1151M)	0,39	0,28
ALK (V1180L)	1,61	0,51

Активность против клеточной пролиферации

Соединения тестировали в анализах клеточной пролиферации в клетках Ba/F3, сконструированных с EML4-ALK и EML4-ALK G1202R, а также в клетках KM12, имеющих TPM3-TRKA слияние, и клетках KG-1, имеющих OP2-FGFR1 слияние. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Соед.	BaF3 EML4- ALK IC ₅₀ (нМ)	BaF3 EML4-ALK G1202R IC ₅₀ (нМ)	KM12 (TPM3-TRKA) IC ₅₀ (нМ)	KG-1 клетки (OP2-FGFR1) IC ₅₀ (нМ)
1	0,8	0,2	<0,2	554,2
2	<0,2	0,2	<0,2	3,8
3	9,7	9,3	<0,2	75,3

Таблица 2

Соед.	BaF3 EML4-ALK IC ₅₀ (нМ)	BaF3 EML4-ALK G1202R IC ₅₀ (нМ)	KM12 (TPM3-TRKA) IC ₅₀ (нМ)	KG-1 клетки (OP2-FGFR1) IC ₅₀ (нМ)
4	9	35,7	N/A	60,9
5	46,3	NA	<0,2	513,5
6	27,7	152,9	<0,2	385,3
7	22	NA	<0,2	40,7
8	186	122,5	<0,2	2095

[271] Сравнительные Примеры 1 и 2 также оценивали на активность против клеточной пролиферации. Результаты представлены в Таблице 2-А.

Таблица 2-А

Соед.	BaF3 EML4-ALK IC ₅₀ (нМ)	BaF3 EML4-ALK G1202R IC ₅₀ (нМ)		KM12 (TPM3-TRKA) IC ₅₀ (нМ)		KG-1 клетки (OP2-FGFR1) IC ₅₀ (нМ)
Сравн. Пр. 1	22,8	43,0		<0,2		22,2
Сравн. Пр. 2	<0,6	<1		0,2		0,65
Соед.	BaF3 JAK2 V617F IC ₅₀ (нМ)	BaF3 KIF5B-RET IC ₅₀ (нМ)	BaF3 KIF5B-RET G810R IC ₅₀ (нМ)	BaF3 KIF5B-RET V804M IC ₅₀ (нМ)	BaF3 TEL-TRKB IC ₅₀ (нМ)	
Сравн. Пр. 1	825	110	787	138	0,74	
Сравн. Пр. 2	3450	180	1440	490	<0,2	

Активность против клеточной пролиферации в клетках Ba/F3, сконструированных с мутантными ALK

Соединения тестировали в анализах клеточной пролиферации в клетках Ba/F3, сконструированных с EML4-ALK дикого типа (WT) и мутантными ALK. Результаты представлены в Таблице 3 и 3-А.

Таблица 3

	Пролиферация клеток Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)								
Соед.	ALK WT	ALK G1202R	ALK G1202R/ L1196M	ALK G1202R/ L1198F	ALK G1202R/ C1156Y	ALK L1196M/ L1198F	ALK L1198F/ C1156Y	ALK G1202R/ G1269A	ALK G1202R/ G1269A/ L1204V
1	0,8	0,2	1,1	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	8,7	14,7
2	<0,2	0,2	0,5	<0,2	<0,2	<0,2			

[272] Параллельное сравнение Соединения 1 с известными ингибиторами киназы в клетках Ва/F3, сконструированных с EML4-ALK дикого типа (WT) и мутантными ALK, показано в Таблице 3-А.

Таблица 3-А

	Пролиферация клеток Ва/F3 IC ₅₀ (нМ)					
EML4-ALK	Соединение 1	Кризотини	Алектини	Бригатини	Церитини	Лорлатиниб
WT	0,4	50	7,4	12	3,9	0,8
I1171N	516	254	4310	49	72	48
I1171S	189	188	306	31	27	31
I1171T	316	232	210	33	29	25
L1196M	0,5	274	50,1	21,1	5,4	38,2
L1198F	<0,2	18	397	74	618	30
G1202R	0,2	434	2690	188	329	52
G1269A	13	451	197	20	15	49
G1269S	701	1390	671	46	97	191
L1196M/ L1198F	<0,2	252	2250	253	1410	1310
L1198F/ C1156Y	<0,2	19,3	776	102	1310	140
L1198F/ I1171N	1,6	626	236	55,1	64,1	78,7
G1202R/ C1156Y	0,2	745	2420	810	1300	521
G1202R/ L1196M	0,7	808	>10000	1100	1260	4780
G1202R/ L1198F	<0,2	188	3000	2040	2010	1710
G1202R/ G1269A	9,9	705	7200	164	303	636
G1202R/ G1269A/ L1204V	14,9	634	6740	176	345	673
G1202R/	0,2	596	>10000	907	1670	6330

G1269A/ L1198F						
-------------------	--	--	--	--	--	--

Растворимость

Растворимость тестировали при pH 7,4, и результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Соединение	Растворимость (мкг/мл) при pH 7,4
Сравн. Пр. 1	7,9
Сравн. Пр. 2	4,9
Соединение 1	3,3
Соединение 2	2,6

Стабильность в микросомах печени

Тестировали стабильность в микросомах печени, и результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5

	Микросомальная стабильность Cl_{int} (мкл/мин/мг)		
Соединение	Человек (общая)	Мышь (самка)	Крыса (самка)
Сравн. Пр. 1	2,6	22	10
Сравн. Пр. 2	3,9	21	5,9
Соединение 1	8,3	11	1,5
Соединение 2	8,8	25	3,5

Результаты in-vivo

ФК мыши

[273] Определяли ФК мышей, и результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6.

Соединение	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	AUC_{all} (ч*нг/мл)
Сравн. Пр. 1	4190	0,5	12300
Сравн. Пр. 2	2900	0,5	18700

Таблица 6.

Соединение	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	AUC _{all} (ч*нг/мл)
Соединение 1	1751	2,0	11900
Соединение 2	2510	2,0	14600

Эффект соединения 1 и 2 на происходящие из клеток Ba/F3 ксенотрансплантатные опухоли со слиянием EML4-ALK G1202R

[274] Мышей SCID/Beige, несущих происходящие из клеток Ba/F3 опухоли со слиянием EML4-ALK G1202R, рандомизировали в семь групп по 8 мышей в группе на 8-й день после инокуляции и обрабатывали носителем два раза в день (BID), Соединением 1 BID при дозе 2 мг/кг, Соединением 1 BID при дозе 5 мг/кг, Соединением 1 BID при дозе 10 мг/кг, Соединением 2 BID при дозе 3 мг/кг, Соединением 2 BID при дозе 10 мг/кг и лорлатинибом BID при дозе 5 мг/кг, соответственно. Данные зависимости объема опухоли от времени показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 1А. После 7 дней лечения Соединение 1 ингибировало рост опухоли или приводило к регрессии опухоли с TGI 64%, 120% и 200% при дозах 2, 5 и 10 мг/кг BID, соответственно; для сравнения, лорлатиниб ингибировал рост опухоли с TGI 154% при дозе 5 мг/кг BID. Статистическая оценка эффекта соединения 1 на объем опухоли включала группу, получавшую носитель, группы, получавшие Соединение 1 при дозах 2, 5, 10 мг/кг BID, и группу, получавшую лорлатиниб, с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Эффективность соединения 1 в этой модели со слиянием EML4-ALK G1202R начала обнаруживаться на 10-й день, и объем опухоли в группах, получавших соединение 1 при всех трех уровнях доз, был значительно меньше, чем в группе, получавшей носитель, к последнему дню лечения (в день 15, $p=0,0007$ для Соединения 1 при 2 мг/кг по сравнению с носителем и $p<0,0001$ для Соединения 1 при 5 или 10 мг/кг по сравнению с носителем). Лечение Соединением 1 при 10 мг/кг BID являлось более эффективным, чем лечение лорлатинибом при 5 мг/кг BID в этой модели со слиянием EML4-ALK G1202R, на что указывает значительно меньший объем опухоли в группе, получавшей Соединение 1 при 10 мг/кг BID, чем в группе, получавшей лорлатиниб, в дни 13, 14, 15 после инокуляции ($p<0,0001$ в день 13 и 14, $p=0,0003$ в день 15).

[275] Данные зависимости массы тела от времени показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 1В. Не было никакой потери массы тела в группах, получавших Соединение 1 при 2, 5, 10 мг/кг BID, после 7 дней лечения. Статистическая оценка эффекта Соединения 1 на массу тела включала группу, получавшую носитель, группы, получавшие Соединение 1 при 2, 5, 10 мг/кг BID, и группу, получавшую лорлатиниб, с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом

множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 2 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 13, 14, 15 после инокуляции ($p=0,0012$ в день 13, $p=0,0001$ в день 14, $p<0,0001$ в день 15). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 5 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 13, 14, 15 после инокуляции ($p=0,0392$ в день 13, $p=0,0126$ в день 14, $p=0,0048$ в день 15). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 10 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 13, 14, 15 после инокуляции ($p=0,0495$ в день 13, $p=0,0250$ в день 14).

[276] После 7 дней лечения Соединение 2 ингибировало рост опухоли с TGI 51% и 77% при дозе 3 и 10 мг/кг BID, соответственно; тогда как лорлатиниб ингибировал рост опухоли с TGI 154% при 5 мг/кг BID. Статистическая оценка эффекта Соединения 2 на объем опухоли включала группу, получавшую носитель, группы, получавшие Соединение 2 при 3 и 10 мг/кг BID, и группу, получавшую лорлатиниб, с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Эффект соединения 2 по ингибированию роста опухоли начал обнаруживаться к дню 13 при уровне дозы 3 мг/кг ($p=0,0019$ по сравнению с носителем) и к дню 10 при уровне дозы 10 мг/кг ($p=0,0396$ по сравнению с носителем). В день 15, последний день лечения, объем опухоли в группе, получавшей Соединение 2, был значительно меньше, чем в группе, получавшей носитель ($p=0,0272$ для Соединения 2 при 3 мг/кг по сравнению с носителем; $p=0,0052$ для Соединения 2 при 10 мг/кг по сравнению с носителем).

[277] Не наблюдали никакой потери массы тела в группах, получавших Соединение 2 при 3 и 10 мг/кг BID, после 7 дней лечения. Статистическая оценка эффекта Соединения 2 на массу тела включала группу, получавшую носитель, группы, получавшие Соединение 2 при 3 и 10 мг/кг BID, и группу, получавшую лорлатиниб, с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Масса тела в группе, получавшей Соединение 2 при 3 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в день 13, 14, 15 после инокуляции ($p=0,0282$ в день 13, $p=0,0229$ в день 14, $p=0,0043$ в день 15). Масса тела в группе, получавшей Соединение 2 при 10 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 13, 14, 15 после инокуляции ($p=0,0017$ в день 13, $p=0,0009$ в день 14; $p=0,0003$ в день 15).

Эффект соединения 1 на происходящие из клеток Ba/F3 ксенотрансплантатные опухоли со слиянием EML4-ALK L1198F/G1202R

[278] Мышей SCID/Beige, несущих происходящие из клеток Ba/F3 опухоли со слиянием EML4-ALK L1198F/G1202R, рандомизировали на пять групп по 10 мышей в группе в день 7 после инокуляции и обрабатывали носителем BID, Соединением 1 BID при 2 мг/кг, Соединением 1 BID при 5 мг/кг, Соединением 1 BID при 10 мг/кг и лорлатинибом BID при 5 мг/кг, соответственно. Данные зависимости объема опухоли от времени

показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 2А. После 7 дней лечения Соединение 1 приводило к полной регрессии опухоли с TGI 200% при всех трех уровнях доз 2, 5 и 10 мг/кг BID. Опухоли во всех трех группах, получавших Соединение 1, демонстрировали полную регрессию в конце исследования в день 14 после инокуляции. Ингибирующая активность соединения 1 в этой модели со слиянием EML4-ALK L1198F/G1202R была намного лучше, чем у лорлатиниба, который ингибировал рост опухоли в гораздо меньшей степени с TGI 31% при 5 мг/кг BID после 7 дней лечения. Статистическую оценку эффекта Соединения 1 на объем опухоли осуществляли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Объем опухоли в группе, получавшей Соединение 1 при всех трех уровнях доз, был значительно меньше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 10, 12, 13, 14 после инокуляции ($p < 0,0001$ для Соединения 1 при 2, 5 или 10 мг/кг по сравнению с носителем в любой день 10, 12, 13 или 14). Кроме того, объем опухоли в группе, получавшей Соединение 1 при всех трех уровнях доз, был значительно меньше, чем в группе, получавшей лорлатиниб, в дни 10, 12, 13, 14 после инокуляции ($p < 0,0001$ для Соединения 1 при 2, 5 или 10 мг/кг по сравнению с лорлатинибом в любой день 10, 12, 13 или 14).

[279] Данные зависимости массы тела от времени показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 2В. Не наблюдали никакой потери массы тела в группах, получавших Соединение 1 при 2, 5, 10 мг/кг BID, после 7 дней лечения. Статистическую оценку эффекта Соединения 1 на массу тела осуществляли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 2 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 10, 12, 13, 14 после инокуляции ($p = 0,0478$ в день 10, $p = 0,0044$ в день 12, $p = 0,0008$ в день 13, $p = 0,0013$ в день 14). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 5 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 12, 13, 14 после инокуляции ($p = 0,0308$ в день 12, $p = 0,0056$ в день 13, $p = 0,0050$ в день 14). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 10 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 10, 12, 13 после инокуляции ($p = 0,0390$ в день 10, $p = 0,0048$ в день 12, $p = 0,0119$ в день 13).

Эффект соединения 1 на происходящие из клеток Ba/F3 ксенотрансплантатные опухоли со слиянием EML4-ALK L1196M/G1202R

[280] Мышей SCID/Beige, несущих происходящие из клеток Ba/F3 опухоли со слиянием EML4-ALK L1196M/G1202R, рандомизировали в шесть групп по 8 мышей в группе в день 7 после инокуляции и обрабатывали носителем BID, Соединением 1 BID при 0,6 мг/кг, Соединением 1 BID при 2 мг/кг, Соединением 1 BID при 5 мг/кг, Соединением 1 BID при 10 мг/кг и лорлатинибом BID при 5 мг/кг, соответственно. Данные зависимости

объема опухоли от времени показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 3А. Чкркз 7 дней лечение Соединением 1 приводило к TGI 19%, 44%, 83% и 200% при уровнях доз 0,6, 2, 5 и 10 мг/кг BID, соответственно; в то время как лорлатиниб ингибировал рост опухоли с TGI 18% при 5 мг/кг BID после 7 дней лечения. Статистическую оценку эффекта Соединения 1 на объем опухоли осуществляли с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Рост опухоли в группах, получавших Соединение 1 при 0,6 мг/кг BID или лорлатиниб при 5 мг/кг BID, существенно не отличался от группы, получавшей носитель, после 7 дней лечения ($p>0,05$ для носителя по сравнению с лорлатинибом или Соединением 1 при 0,6 мг/кг в день 14). Соединение 1 при 2, 5 и 10 мг/кг BID продемонстрировало эффективность в этой модели со слиянием EML4-ALK L1196M/G1202R. После семи дней лечения объем опухоли в группе, получавшей Соединение 1 при 2, 5 или 10 мг/кг BID, был значительно меньше, чем в группе, получавшей носитель (в день 14, $p=0,0013$ для Соединения 1 при 2 мг/кг по сравнению с носителем, $p=0,0001$ для Соединения 1 при 5 мг/кг по сравнению с носителем, $p<0,0001$ для Соединения 1 при 10 мг/кг по сравнению с носителем). Более того, после семи дней лечения объем опухоли в группе, получавшей Соединение 1 при 2, 5 или 10 мг/кг BID, был значительно меньше, чем в группе, получавшей лорлатиниб (в день 14, $p=0,0070$ для Соединения 1 при 2 мг/кг по сравнению с лорлатинибом, $p=0,0018$ для Соединения 1 при 5 мг/кг по сравнению с лорлатинибом, $p<0,0001$ для Соединения 1 при 10 мг/кг по сравнению с лорлатинибом).

[281] Данные зависимости массы тела от времени показаны как среднее значение $\pm$ стандартная средняя ошибка на Фиг. 3В. Не наблюдали никакой потери массы тела в группах, получавших Соединение 1 при 2, 5, 10 мг/кг BID, после 7 дней лечения. Статистическую оценку эффекта Соединения 1 на массу тела осуществляли с использованием модели смешанных эффектов с последующим тестом множественных сравнений с апостериорным критерием Тьюки. Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 0,6 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 12, 13, 14 после инокуляции ($p=0,0005$ в день 12, $p=0,0163$ в день 13, $p=0,0011$ в день 14). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 2 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в день 14 после инокуляции ($p=0,0391$ в день 14). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 5 мг/кг BID, была значительно выше, чем в группе, получавшей носитель, в дни 10, 12, 13, 14 после инокуляции ($p=0,0413$ в день 10, $p=0,0018$ в день 12, $p<0,0001$ в день 13, $p=0,0011$ в день 14). Масса тела в группе, получавшей Соединение 1 при 10 мг/кг BID, существенно не отличалась от массы тела в группе, получавшей носитель ($p>0,05$ в день 10, 12, 13 и 14).

Эффект соединения 1 на фосфорилирование слитого белка ALK в происходящих из клеток Ba/F3 ксенотрансплантатных опухолях со слиянием EML4-ALK L1196M/G1202R

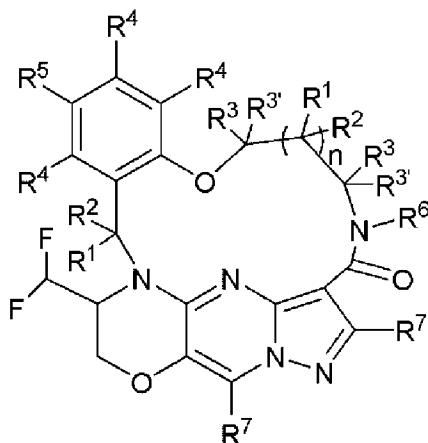
[282] Фармакодинамический эффект соединения 1 оценивали в происходящих из клеток Ba/F3 ксенотрансплантатных опухолях со слиянием EML4-ALK L1196M/G1202R после однократной пероральной дозы соединения 1 при 10 мг/кг. Через 2 часа после

введения дозы образцы опухолей собирали у мышей, получавших либо носитель, либо Соединение 1, по три мыши для каждой обработки. Образцы обрабатывали и анализировали методом иммуноблоттинга, и результат показан на Фиг. 4. Уровни фосфорилирования ALK слияний в Y1282/1283 и Y1604 были снижены в образцах от мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с образцами от получавших носитель мышей. Уровень экспрессии слияния ALK также был снижен в образцах от мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с образцами от получавших носитель мышей. В качестве контроля, обработка Соединением 1 не влияла на уровень экспрессии актина.

[283] Фиг. 5 показывает уровень фосфорилирования ALK после введения *in vivo* Соединения 1 при 0,6, 2 или 5 мг/кг через 2 часа или 12 часов. При каждой дозе уровень фосфорилирования значительно снижался по сравнению с контролем через 2 часа, но наблюдалось снижение только через 12 часов при самой высокой дозе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$; или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле и моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

каждый R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6

галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$; или R^3 и $R^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила; где где каждый атом водорода в C_3 - C_6 циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

R^6 представляет собой H, дейтерий или C_1 - C_6 алкил, где каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OR^e$, $-SR^e$ или $-NR^eR^f$;

каждый R^7 независимо представляет собой водород или дейтерий;

каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-7-членного гетероарила; и

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

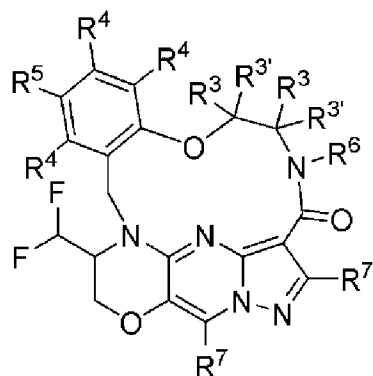
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 0 или 1.

3. Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 0.

4. Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 1.

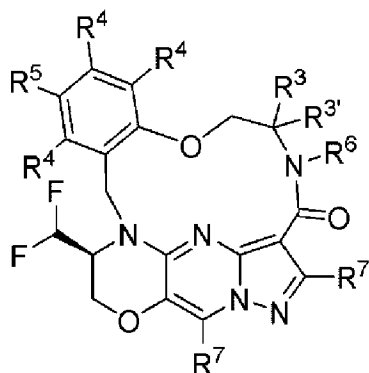
5. Соединение по любому из пунктов 1-3, имеющее формулу II



II

или его фармацевтически приемлемая соль.

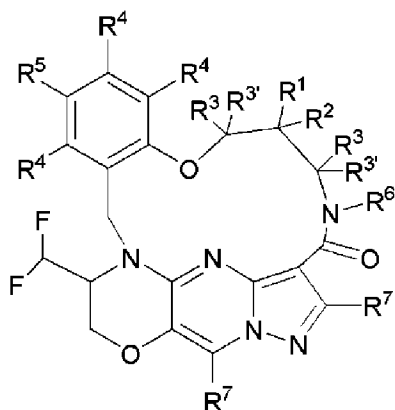
6. Соединение по любому из пунктов 1-3 или 5, имеющее формулу IIa



IIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

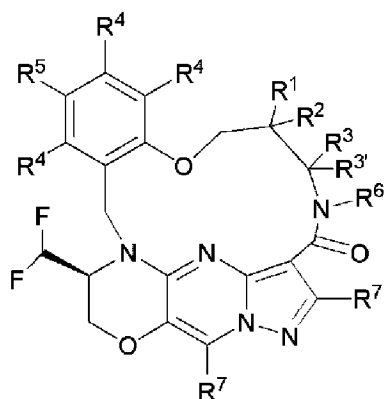
7. Соединение по любому из пунктов 1, 2 или 4, имеющее формулу III



III

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пунктов 1, 2, 4 или 7, имеющее формулу IIIa



Ша

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 и R^2 , если он присутствует, независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, или R^3 и $R^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием C_3 - C_6 циклоалкила.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^{3'}$ представляет собой H или дейтерий.

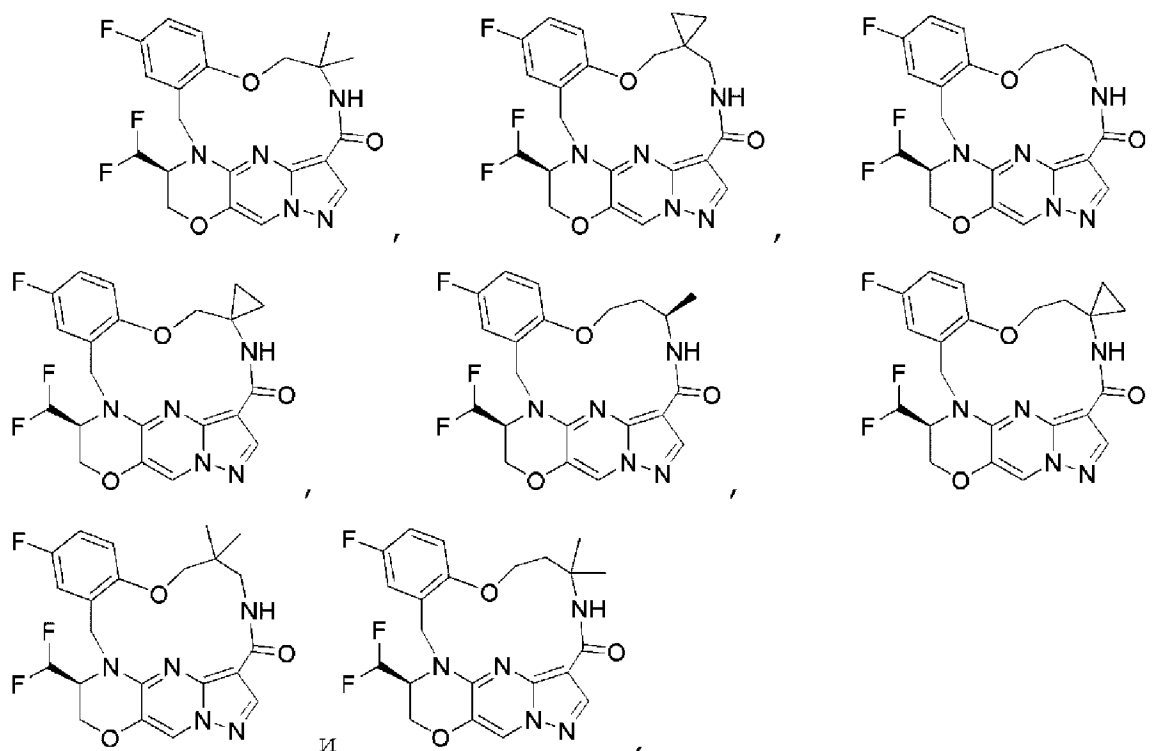
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 представляет собой H или дейтерий.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой фтор.

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^7 представляет собой H.

16. Соединение по пункту 1, выбранное из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно по меньшей мере один разбавитель, носитель или эксципиент.

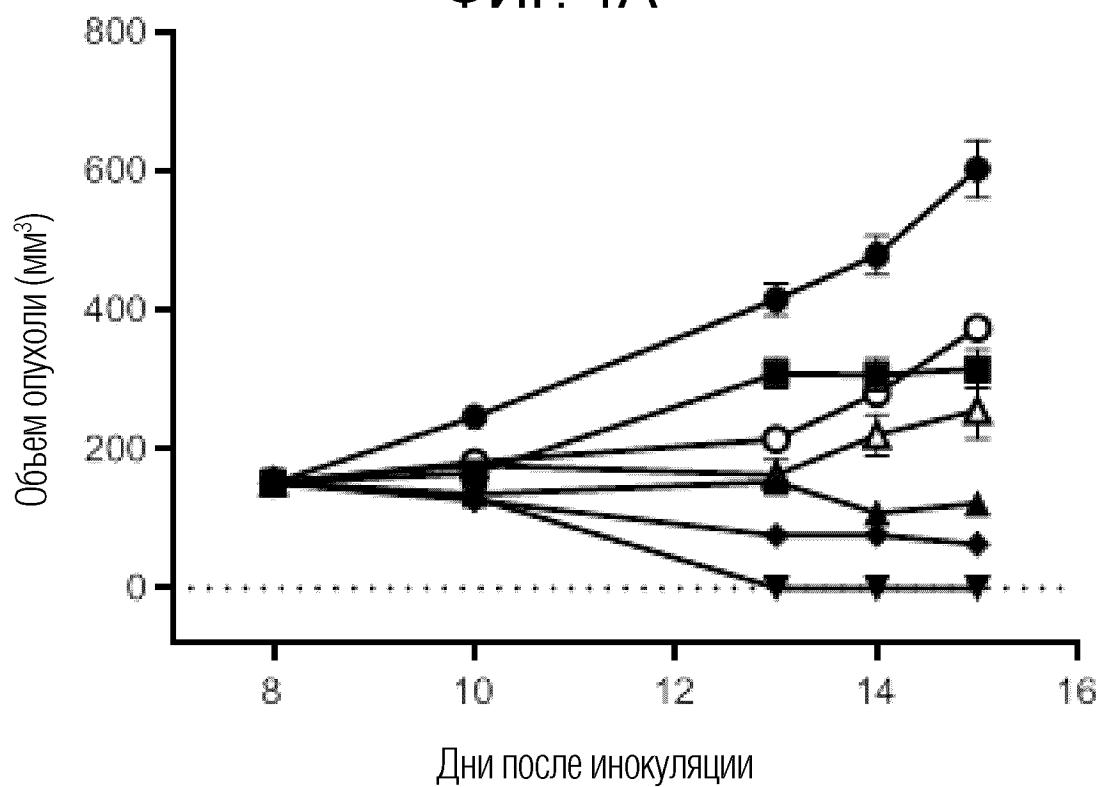
18. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по пункту 18, где субъектом является человек.

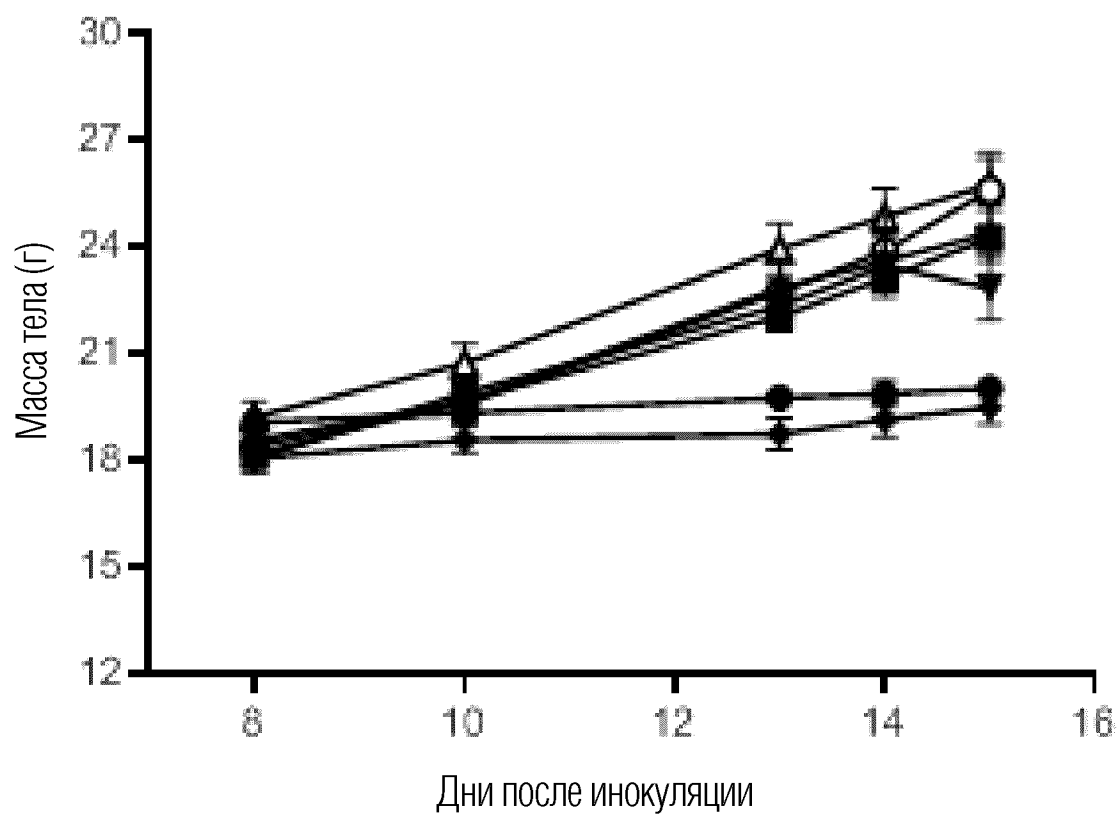
20. Применение соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

1/5

ФИГ. 1А

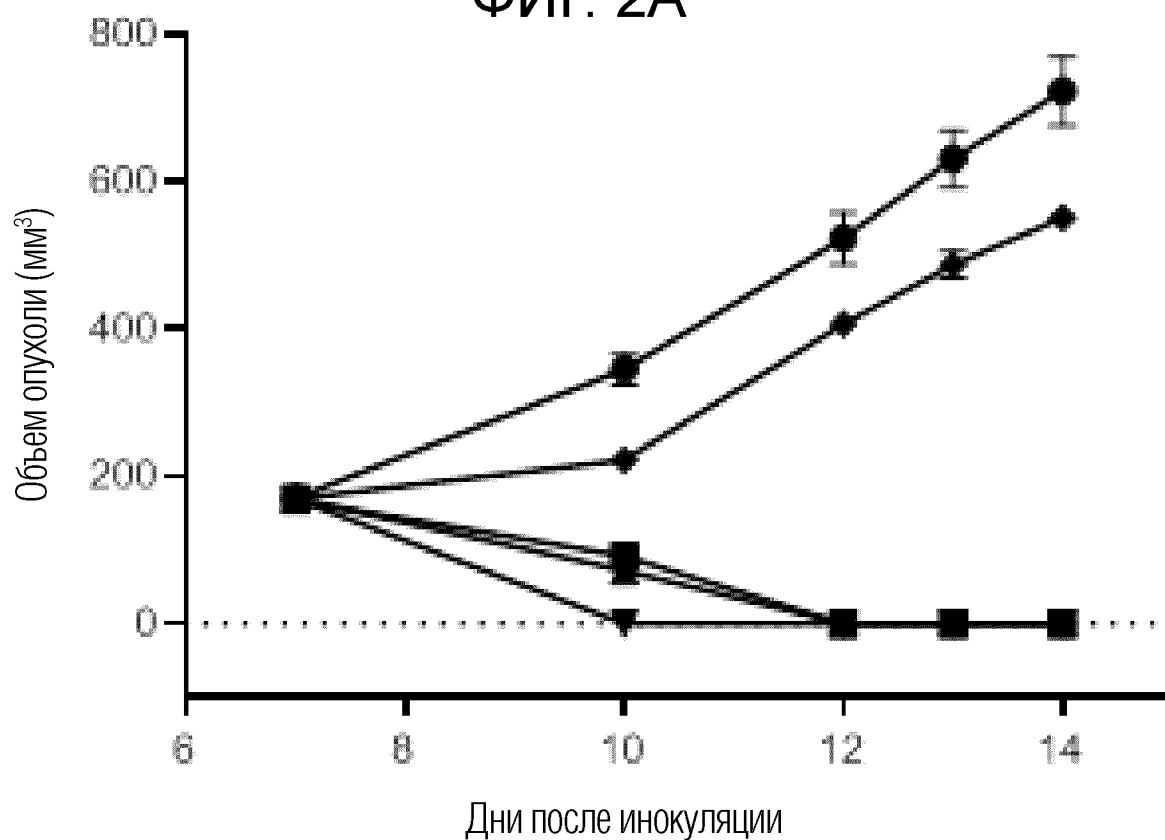


ФИГ. 1В

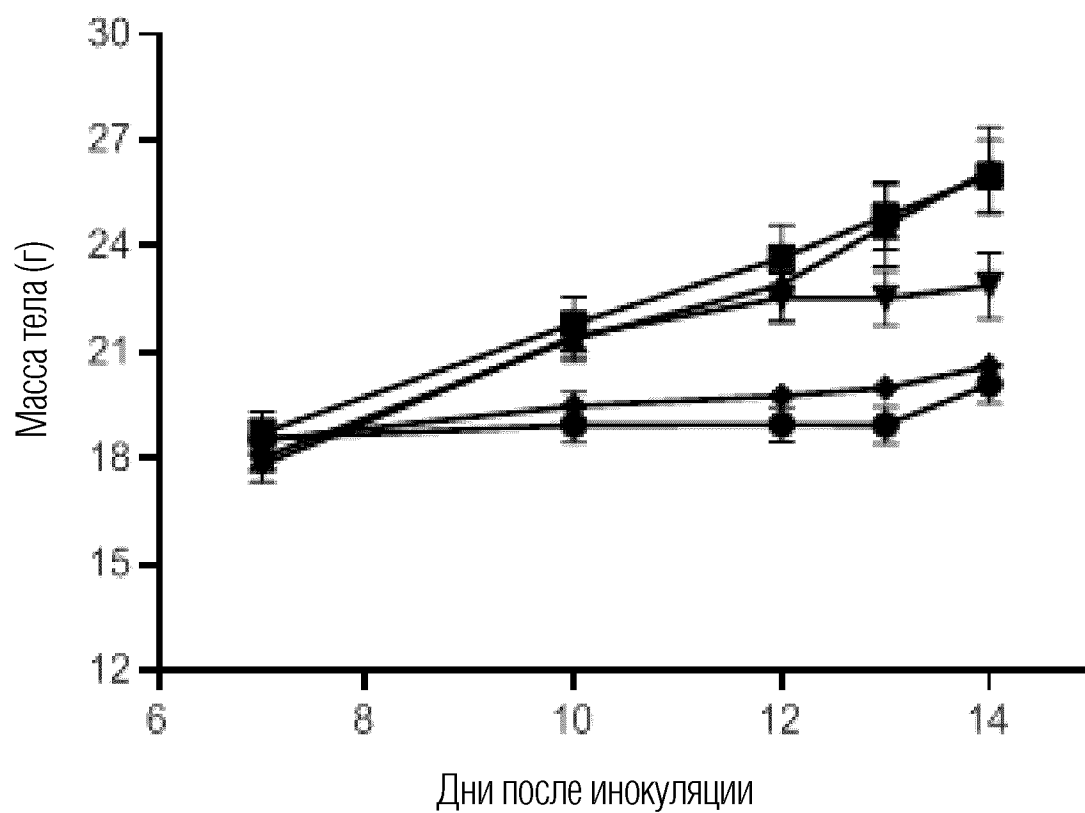


2/5

ФИГ. 2А

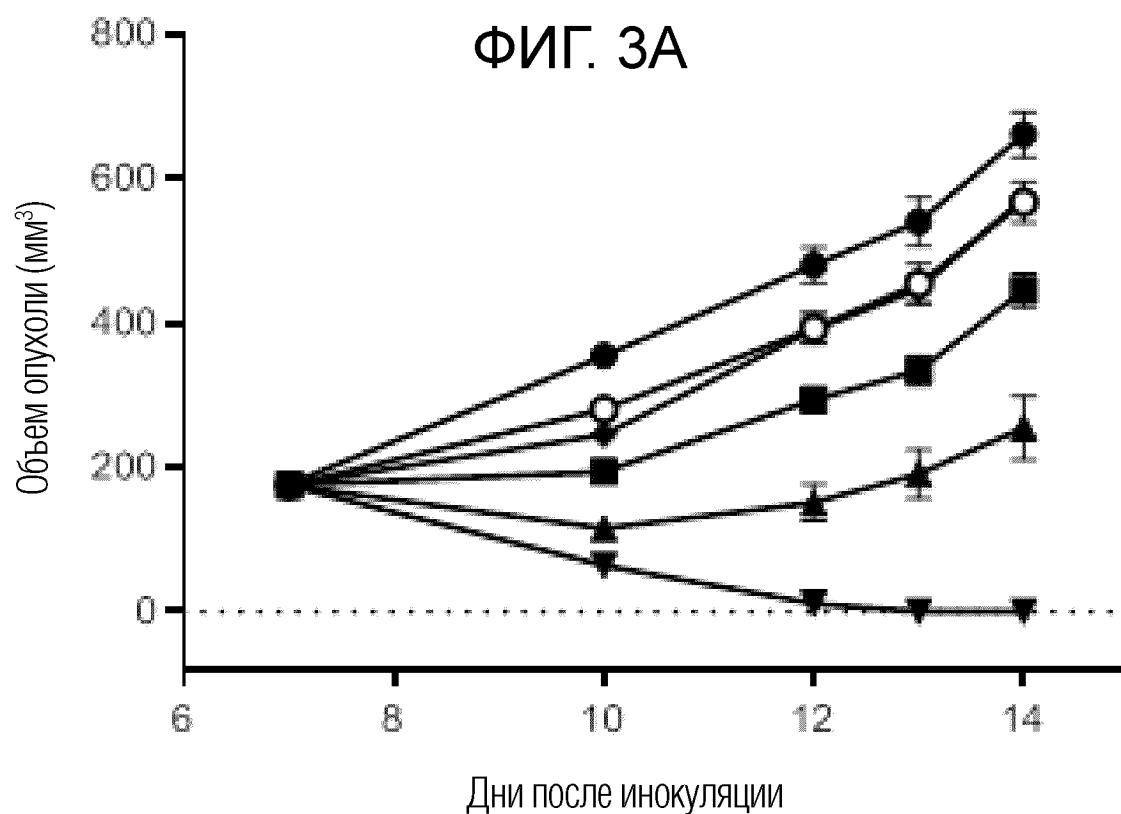


ФИГ. 2В

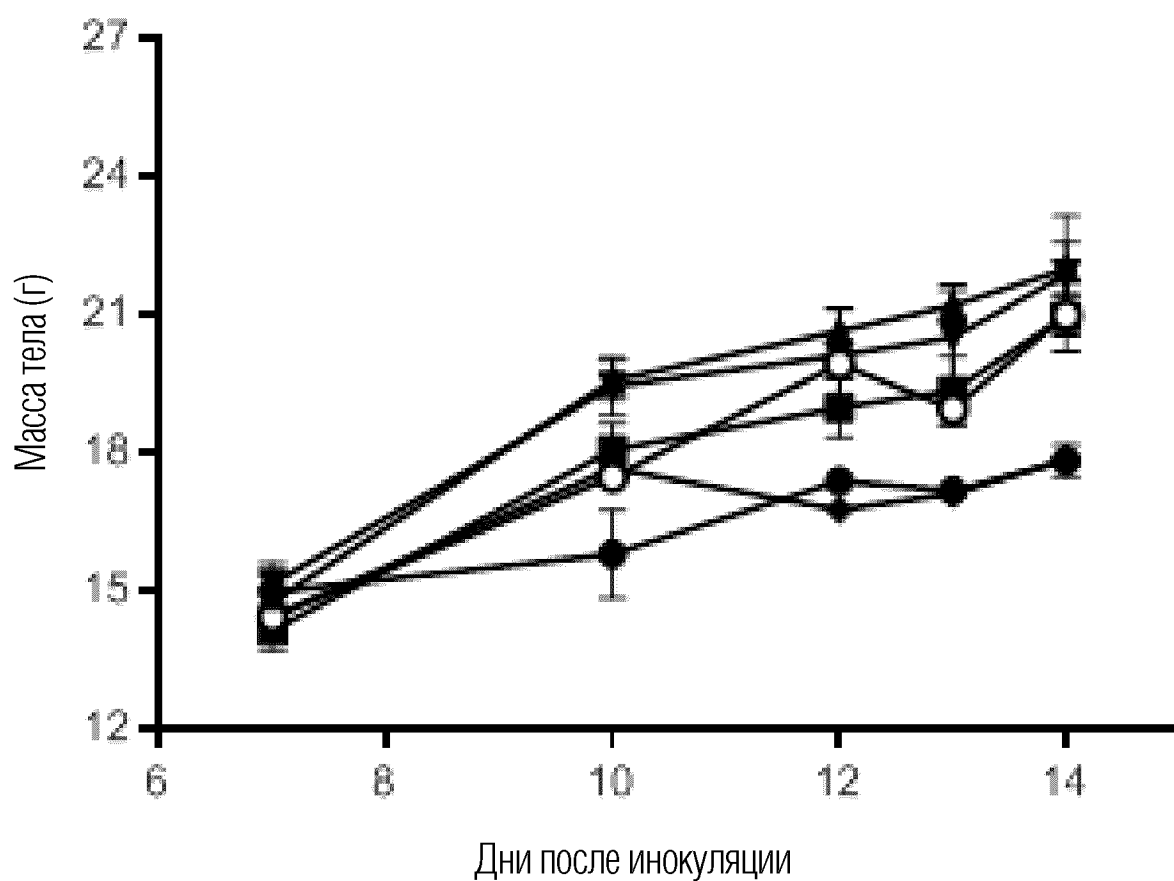


3/5

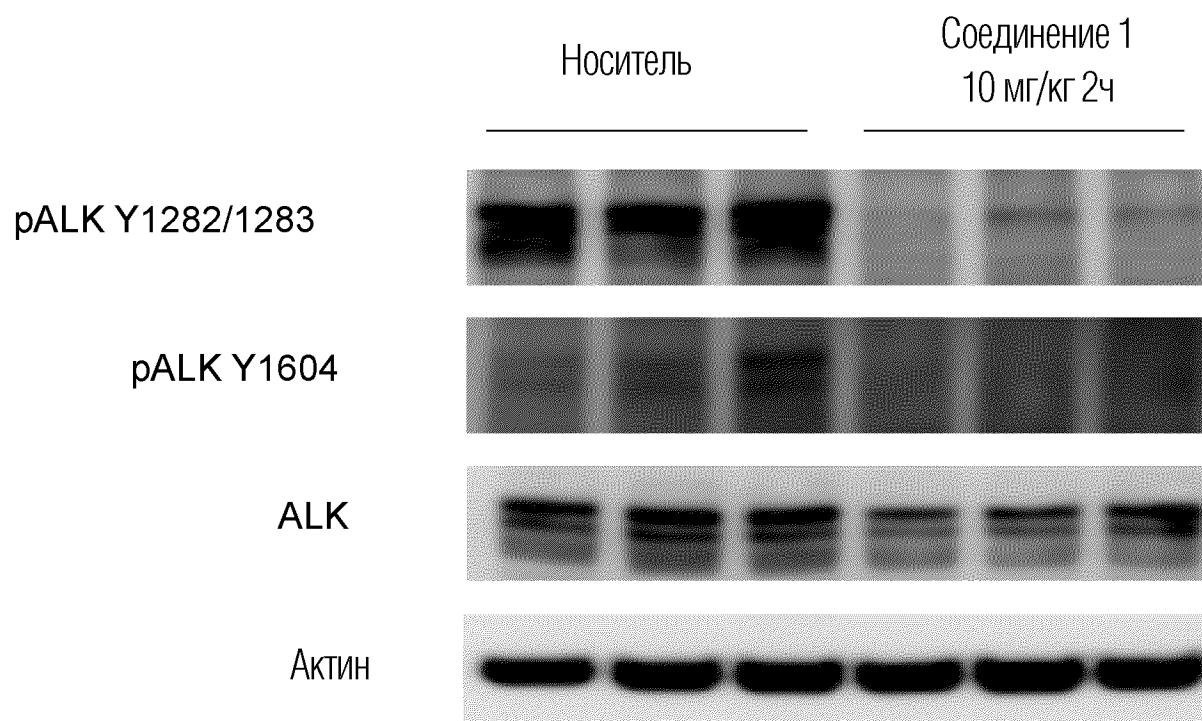
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



ФИГ. 4



ФИГ. 5

