

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391832 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.01(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(51) Int. Cl. C07D 487/06 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЙ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫЙ
ИНГИБИТОР КИНАЗЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110152320.9; 202110342800.1;
202110485700.4; 202110667137.2
(32) 2021.02.03; 2021.03.30; 2021.04.30;
2021.06.16

(33) CN

(86) PCT/CN2022/074509

(87) WO 2022/166799 2022.08.11

(71) Заявитель:

ТОЦЗЕ БИОТЕК (ШАНХАЙ) КО.,
ЛТД. (CN)

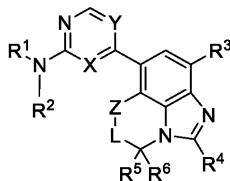
(72) Изобретатель:

Ли Юньфэй, Лю Хаомяо, Цзоу Хао,
Чжан Чжэнь, Пан Сямин, Гун Хунлун,
Чжан Чао, Чжан Фан (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Предложены конденсированный трициклический циклин-зависимый ингибитор киназы, способ его получения и его фармацевтическое применение. В частности, структура конденсированного трициклического циклин-зависимого ингибитора киназы показана в формуле I, где заместители определены в описании. Конденсированный трициклический циклин-зависимый ингибитор киназы применяют для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с циклин-зависимой киназой, в частности рака.



A1

202391832

202391832

A1

КОНДЕНСИРОВАННЫЙ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫЙ ИНГИБИТОР КИНАЗЫ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и относится к конденсированному трициклическому циклин-зависимому ингибитору киназы и способу его получения, их композиции и их фармацевтическому применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклинзависимые киназы (CDK) являются важными клеточными ферментами, которые играют важную роль в регуляции деления и пролиферации эукариотических клеток. Циклинозависимые киназные каталитические единицы активируются регуляторными субъединицами, известными как циклины. Идентифицировано по меньшей мере 16 циклинов млекопитающих (Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999) 39:295-312). Циклин В/CDK1, циклин А/CDK2, циклин Е/CDK2, циклин D/CDK4, циклин D/CDK6 и, вероятно, другие гетеродины являются важными регуляторами прогрессирования клеточного цикла. Дополнительные функции гетеродинов циклин/CDK включают регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, дифференцировку и апоптоз (Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. (1997) 13:261-291).

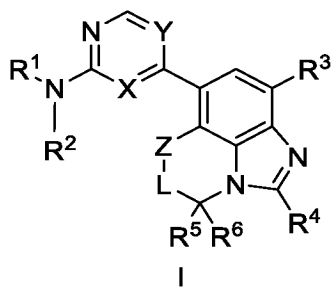
В последние годы наибольшим прогрессом в области терапии рака молочной железы, несомненно, стало использование CDK4/6 отдельно или в сочетании с эндокринной терапией при распространенном раке молочной железы, положительном по гормональным рецепторам. Например, палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб были одобрены для лечения положительного на гормональный рецептор (HR), отрицательного на человеческий эпидермальный рецептор фактор роста 2 (HER2) распространенного или метастатического рака молочной железы в сочетании с ингибиторами ароматазы у женщин в постменопаузе, а палбоциклиб и абемациклиб были одобрены для лечения

HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы в сочетании с фулвестрантом у женщин в постменопаузе после прогрессирования заболевания после эндокринной терапии (Nature Reviews (2016) 13: 417-430; и J Clin Oncol 2017, 35, 2875-2884). Хотя ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали значительную клиническую эффективность при ER-положительном метастатическом раке молочной железы, как и в случае с другими киназами, их эффекты могут быть ограничены с течением времени развитием первичной или приобретенной резистентности.

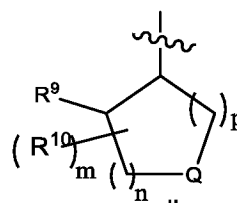
Клинически показано, что лечение ингибиторами CDK4/6 вызывает нежелательные реакции, такие как желудочно-кишечная и/или гематологическая токсичность, и со временем может развиться приобретенная резистентность. Новые данные свидетельствуют о том, что циклин D3-CDK6 может быть связан с наблюдаемой гематологической токсичностью. (Malumbres et al., Mammalian Cells Cycle without the D-Type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6, (2004) Cell 118(4):493-504; Sicinska et al., Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes (2006), Mol. Cell Biol 26(21):8052-8060; и Cooper et al., A unique function for cyclin D3 in early B cell development, (2006), Nat. Immunol. 5(7):489-497). CDK4 был идентифицирован как единственный онкогенный фактор при многих видах рака молочной железы. Соответственно, селективные ингибиторы CDK4 могут обеспечивать повышенную безопасность или повышенную общую эффективность за счет потенциального более высокого и/или непрерывного дозирования по сравнению с двойными ингибиторами CDK4/6. Поэтому разработка молекул с высокой селективностью к CDK4 имеет клиническое практическое значение. В WO2019207463A раскрыт класс циклин-зависимых ингибиторов киназы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,



где R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^a ;



R^2 представляет собой структуру формулы II: ; R^9 выбран из группы, состоящей из H, OH и NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из OH, галогена, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b ;

Q представляет собой NR^{11} или O;

или Q представляет собой $CR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую N или O из NR^{11} в качестве атома кольца; гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более R^{10} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, SO_2R^c , $SO_2NR^dR^e$, COR^f , $COOR^f$ и $CONR^gR^h$; каждый из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из R^a , R^b , SO_2R^c , $SO_2NR^dR^e$, COR^f , $COOR^f$ и $CONR^gR^h$;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 1, 2 или 3;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR⁷; R⁷ выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси; каждый из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси независимо и необязательно замещен одним или более R^a;

R³ выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₈ циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₈ циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

Z представляет собой O или CHR⁸; R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена;

L представляет собой -(CH₂)_q-; -(CH₂)- необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

q равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила необязательно и независимо замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, CN, галогена (фтор, хлор, бром или иод), C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₈ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и NR^{a'}R^{a''}; каждый из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆

галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

или $R^{a'}$ и $R^{a''}$ вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклоалкильную группу; указанная 3-12-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

каждый R^c , R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^f выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

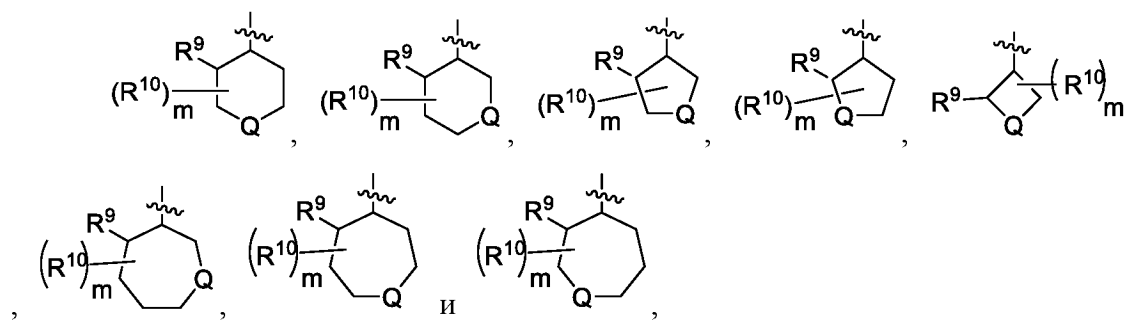
каждый из R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила; каждый из C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила независимо и необязательно

замещен одним или более R^a или R^b .

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

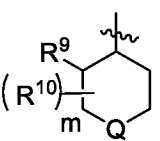
В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой H.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из группы, состоящей из

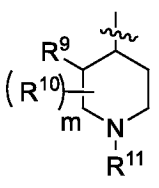
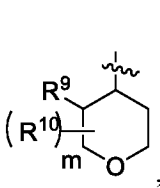


где R^9 , R^{10} , m и Q являются такими, как определено в соединении формулы I.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^2 представляет собой , где R^9 , R^{10} , m и Q являются такими, как определено в соединении формулы I.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^2 представляет собой  или , где R^9 , R^{10} , R^{11} и m являются такими, как определено в соединении формулы I.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$; каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^9 представляет собой OH.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^9 представляет собой NH_2 .

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой CR^7 ; R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN, галогена (фтора, хлора, брома или иода), C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{3-8} циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из OH, CN, галогена (фтора, хлора, брома или иода), C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{3-8} циклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома или иода).

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой $-(CH_2)_q-$; q выбран из группы, состоящей из 1 и 2; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила.

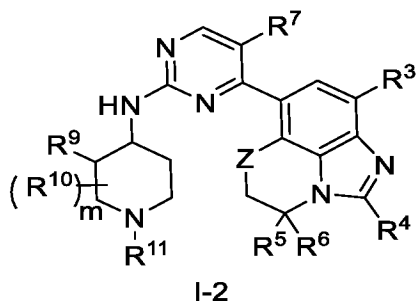
В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой $-(CH_2)_q-$; q выбран из 1; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой $-(CH_2)_{qa}-$; q выбран из 1; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями дейтерия.

В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила.

В альтернативном варианте реализации соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,



где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$; каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, галогена, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси;

m равно 0, 1 или 2;

R^{11} выбран из группы, состоящей из SO_2R^c , $SO_2NR^dR^e$, COR^f , $COOR^f$ и $CONR^gR^h$;

каждый R^c , R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^f выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H,

дейтерия, CN, галогена, C₁₋₆ алкила и C₃₋₈ циклоалкила;

Z представляет собой O или CHR⁸; R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль 2, где Z представляет собой O.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой CHR⁸; R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R⁹ представляет собой OH или NH₂; NH₂ необязательно замещен 1 или 2 R^{a'} или R^{a''}; каждый из R^{a'} и R^{a''} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил;

m равно 0;

R¹¹ представляет собой SO₂R^c;

R^c выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R⁷ выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C₁₋₆ алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси; каждый из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена и C₁₋₆ алкила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^{11} представляет собой SO_2R^c ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^{11} представляет собой SO_2R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b представляет собой H или OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении,

представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^{11} представляет собой SO_2R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из метила, этила и н-пропила;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила; каждый из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила независимо и необязательно замещен одним или более R^b ; R^b представляет собой H или OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-2 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^{11} представляет собой SO_2R^c ;

R^c представляет собой метил;

R^7 представляет собой F или Cl;

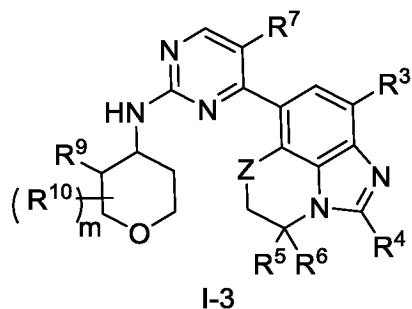
R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении,

представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,



где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$; каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из OH, галогена, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси;

m равно 0, 1 или 2;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

Z представляет собой O или CHR^8 ; R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой O.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении,

представляет собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой CHR^8 ; R^8 представляет собой водород, дейтерий или галоген.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $\text{R}^{\text{a}'}$ или $\text{R}^{\text{a}''}$; каждый из $\text{R}^{\text{a}'}$ и $\text{R}^{\text{a}''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

m равно 0;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; каждый из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси независимо и необязательно замещен одним или более R^{b} или атомами дейтерия; R^{b} выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена и C_{1-6} алкила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^{b} или атомами дейтерия; R^{b} выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена (фтора, хлора, брома и иода);

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b представляет собой H или OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила; каждый из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила независимо и необязательно замещен одним или более R^b ; R^b представляет собой H или OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

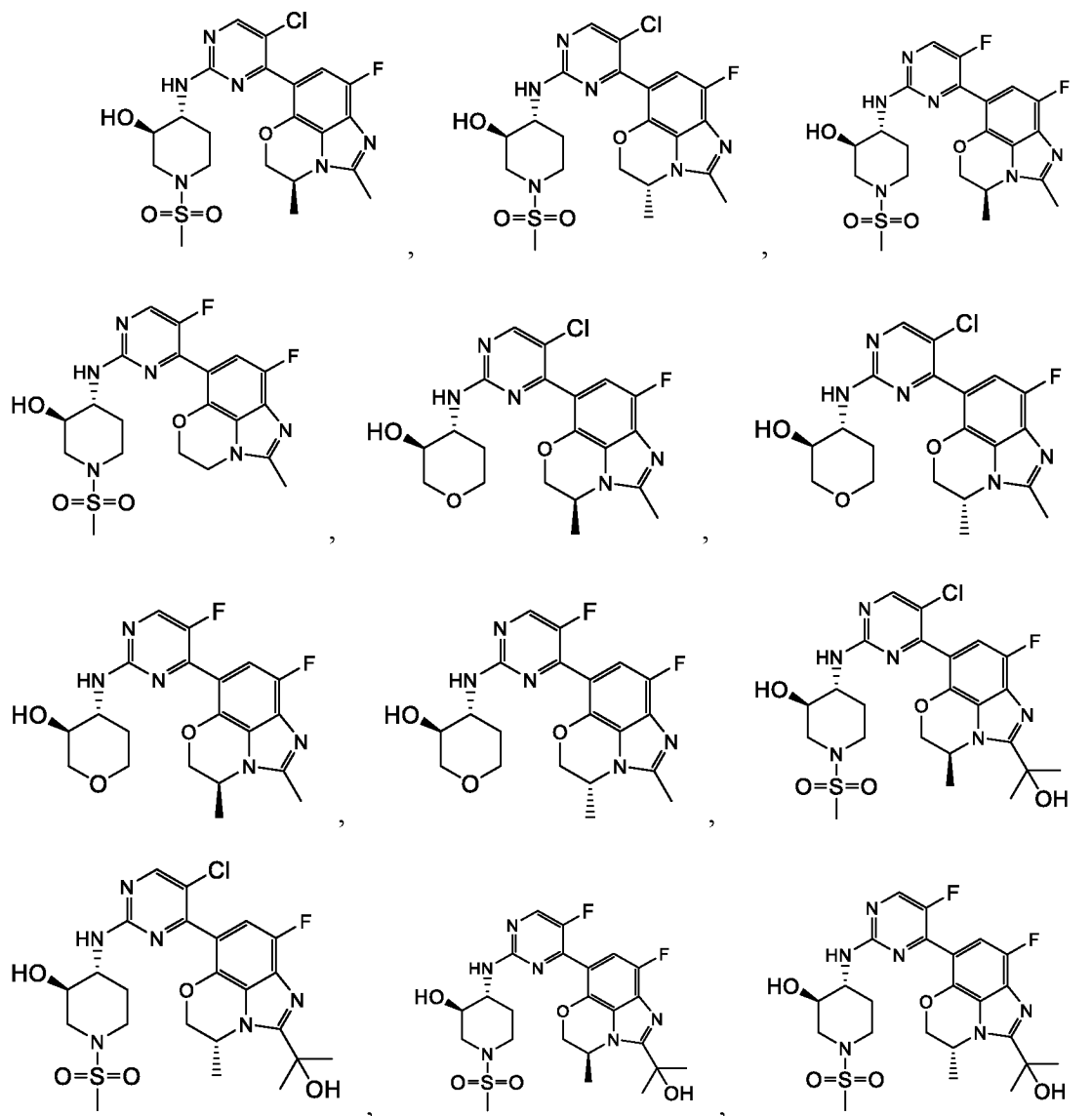
R^7 представляет собой F или Cl;

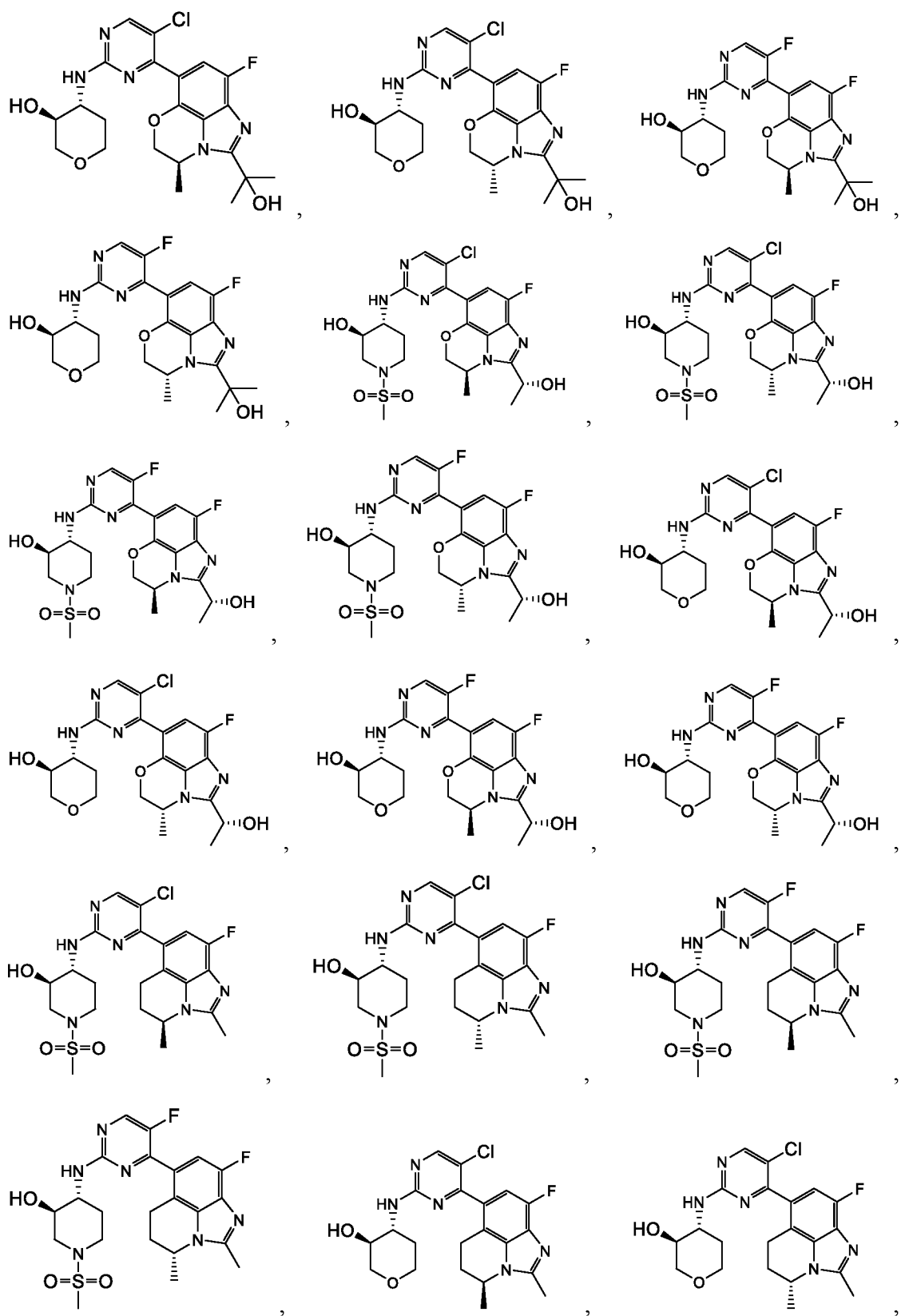
R^3 представляет собой F или Cl;

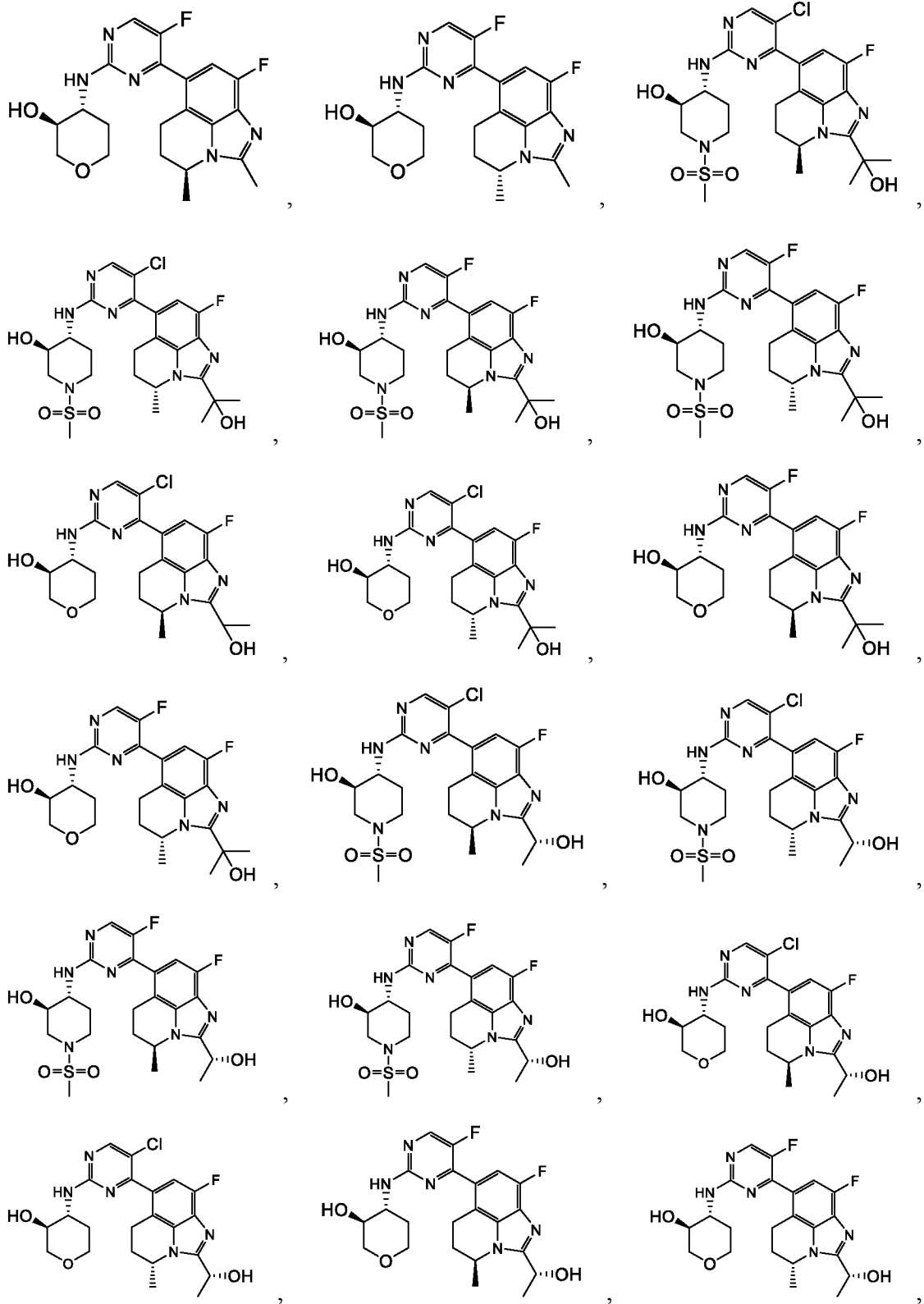
R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила;

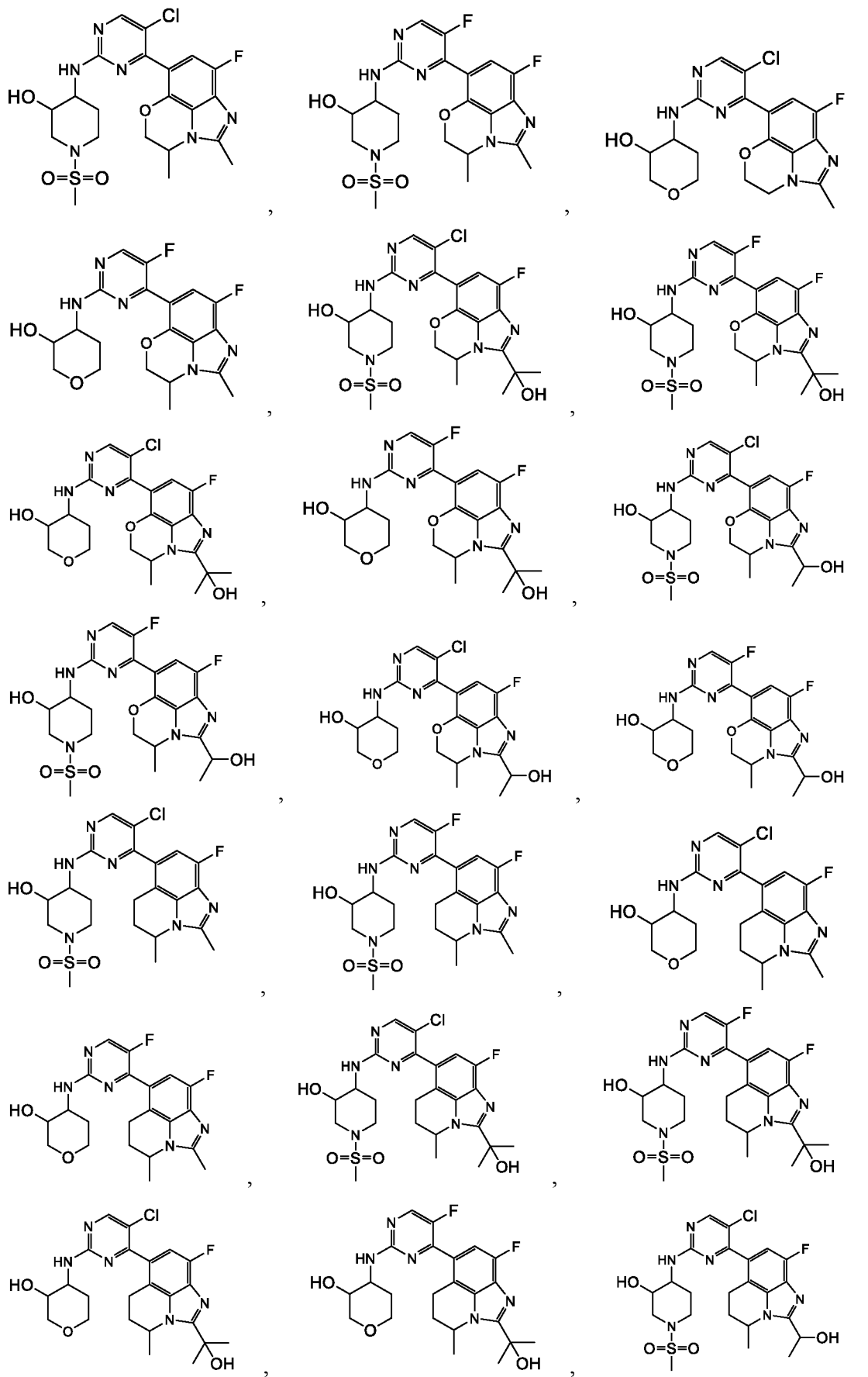
каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила.

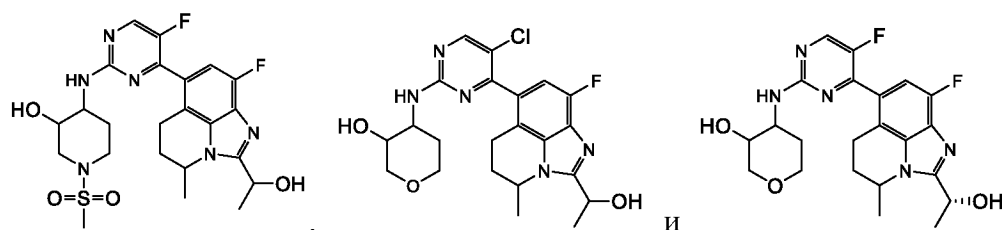
В альтернативном варианте реализации соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем изобретении, выбраны из группы, состоящей из











В другом аспекте настоящего изобретения предложена изотопно-замещенная форма соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемая соль, описанная выше. В альтернативном варианте реализации изотопно-замещенная форма представляет собой дейтерированную форму.

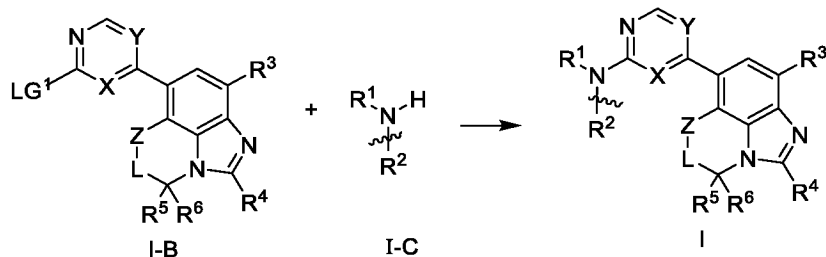
В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли атом дейтерия имеет содержание более 20%.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли атом дейтерия имеет содержание более 50%.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли атом дейтерия имеет содержание более 90%.

В альтернативном варианте осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли атом дейтерия имеет содержание более 95%.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы I, который включает стадию взаимодействия соединения формулы I-B с соединением формулы I-C с образованием соединения формулы I,



где LG^1 представляет собой уходящую группу; уходящая группа

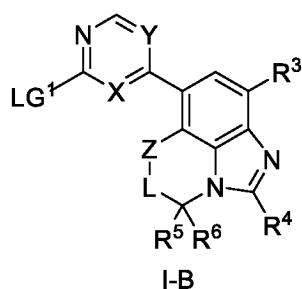
предпочтительно представляет собой галоген, сульфонат, бороновую кислоту и борат;

X, Y, Z, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в соединении формулы I.

В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии катализатора; катализатор представляет собой металлический палладий или металлический никель.

В некоторых вариантах реализации катализатор выбран из группы, состоящей из палладия/углерода, никеля Ренея, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), дихлорида палладия, ацетата палладия, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида, 1,1'-[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида, трис(дибензильденацетона)дипалладия(0) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила, предпочтительно [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль,



где LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из галогена, сульфоната, бороновой кислоты и бората; X, Y, Z, L, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в соединении формулы I.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формул I, I-2 и I-3 или их фармацевтически

приемлемых солей, описанных выше, или изотопно-замещенных форм, описанных выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации изобретения единичная доза фармацевтической композиции составляет 0,001-1000 мг.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 1-99% соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 2-98% соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% фармацевтически приемлемого эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция

содержит 0,5-99,5% фармацевтически приемлемого эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-99% фармацевтически приемлемого эксципиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-98% фармацевтически приемлемого эксципиента.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с циклин-зависимой киназой, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения рака, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с циклин-зависимой киназой.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рака.

В альтернативном варианте реализации изобретения заболевание, связанное с циклин-зависимой киназой выбрано из группы, состоящей из

заболевания, связанного с пролиферацией клеток, рака и иммунного заболевания.

Рак по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая НМРЛ (немелкоклеточный рак лёгких), МРЛ (мелкоклеточный рак лёгкого), плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рака пищевода, рака головы и шеи, рака кишечника, рака почки (включая ПКР (почечно-клеточная карцинома)), рака печени (включая ГЦК (гепато-целлюлярная карцинома)), рака поджелудочной железы, рака желудка и рака щитовидной железы.

В альтернативном варианте осуществления циклин-зависимая киназа в настоящем изобретении представляет собой CDK4.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной выше, или изотопно-замещенной формы, описанной выше, в качестве лекарственного средства.

Соединение формул I, I-2 или I-3 или его фармацевтически приемлемая соль, описанная выше, или изотопно-замещенная форма, описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, согласно настоящему изобретению снижает желудочно-кишечную и/или гематологическую токсичность.

В другом аспекте фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой неорганическую или органическую соль.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомер, (L)-изомер и рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы

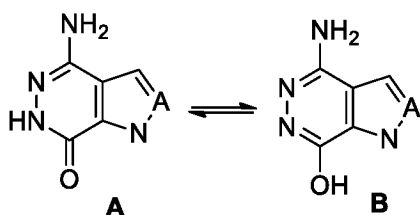
углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметричные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или синтезирована с использованием хиральных исходных материалов или хиральных реагентов.

Оптически активные (R)- и (S)-энантиомеры и D-и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, хиральных реагентов или других обычных методов. Если требуется один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с хиральным вспомогательным веществом, при этом полученную смесь диастереомеров разделяют, а вспомогательную группу расщепляют с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (например, амино) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), соли диастереомеров образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разрешением диастереомеров обычными способами, известными в данной области техники, и чистые энантиомеры получают путем восстановления. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляют с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, образованием карбамата из аминов).

В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь " " представляет собой неопределенную конфигурацию, то есть, если хиральные изомеры существуют в химической структуре, связь " " может быть " " или " ", или включает обе конфигурации " " и " ". Связь " " представляет собой неопределенную конфигурацию, включая конфигурацию цис (E) или транс (Z).

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению

также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно конвертироваться через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры переноса протонов) включают взаимную конверсию посредством миграции протонов, такую как кето-енол и имин-энамин, изомеризацию лактам-лактима. Пример лактамно-лактимного равновесия присутствует между А и В, как показано ниже.



Все соединения в настоящем изобретении могут быть нарисованы как форма А или форма В. Все таутомерные формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Номенклатура соединений не исключает никаких таутомеров.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны указанным в настоящем документе, но имеют один или более атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, иода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{36}Cl .

Если не указано иное, когда положение конкретно занято дейтерием (D), это положение следует рассматривать как дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз превышает естественное содержание дейтерия (которое составляет 0,015%) (то есть включение дейтерия составляет по меньшей мере 10%). Соединения примеров включают дейтерий, содержание которого превышает естественное содержание по меньшей мере в 1000 раз, превышает

естественное содержание по меньшей мере в 2000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 3000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 4000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 5000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 6000 или более раз. Настоящее изобретение также содержит различные дейтерированные формы соединения формулы (I). Каждый доступный атом водорода, соединенный с атомом углерода, может быть независимо замещен атомом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать дейтерированные формы соединения формулы (I) согласно соответствующей литературе. Коммерчески доступные дейтерированные исходные материалы могут быть использованы для получения дейтерированных форм соединения формулы (I), или они могут быть синтезированы с использованием обычных методов с дейтерированными реагентами, включая, но не ограничиваясь, дейтерированный боран, тридейтерированный боран в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный иодэтан, дейтерированный иодметан и тому подобное.

Термины и определения

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" включает, но не ограничивается ими, любой адъювант, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, красящее вещество/краситель, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующее вещество, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для применения у людей или животных.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, включая линейные и разветвленные группы от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно алкил, имеющий от 1 до 12 атомов углерода, и более предпочтительно алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил,

трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил и их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила и тому подобного.

"Алкенил" включает разветвленный и линейный алкенил, имеющий от 2 до 12 атомов углерода, или алкенил, содержащий алифатические углеводородные группы. Например, " C_{2-6} алкенил" относится к алкенильной группе, имеющей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, аллил, 1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, 1-пентенил, 3-пентенил и 4-гексенил. Алкенил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила и тому подобного.

"Алкинил" включает разветвленный и линейный алкинил, имеющий от 2 до 12 атомов углерода, или алкинил, содержащий алифатические углеводородные группы, или алкинил, содержащий определенное количество атомов углерода (если определено конкретное количество), например, этинил, пропинил (например, 1-пропинил, 2-пропинил), 3-бутинил, пентинил, гексинил и 1-метилпент-2-инил. Алкинил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного

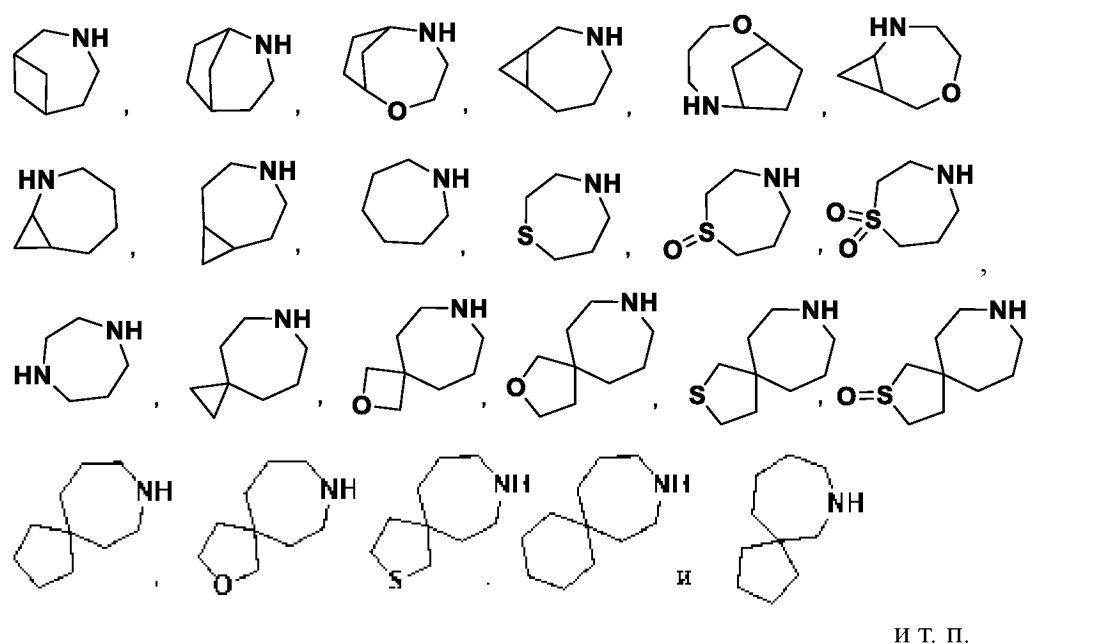
гетероциклила и тому подобного.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. п. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

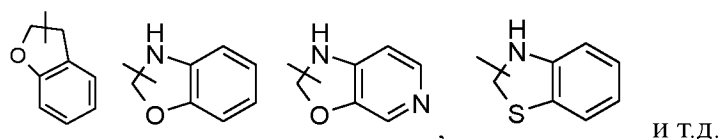
Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой циклоалкил; неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и тому подобное. Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила и тому подобного.

Термин "гетероциклил", также обозначаемый как гетероциклоалкил, относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и $S(O)_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), за исключением кольцевой группы -O-O-, -O-S- или -S-S-, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклил предпочтительно содержит от 3 до 12 атомов кольца, из которых от 1 до 4 представляют собой гетероатомы; и более предпочтительно содержит от 3 до 8 атомов кольца. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, имидазолидинил,

тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.д. Полициклический гетероциклил включает спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил. Неограничивающие примеры "гетероциклила" включают:



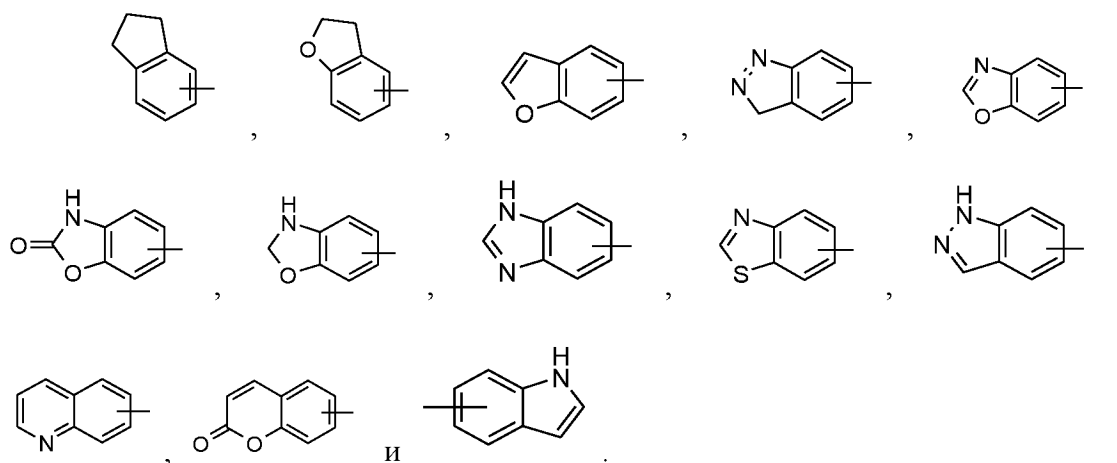
Гетероциклильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, причем кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероциклил; его неограничивающие примеры включают:



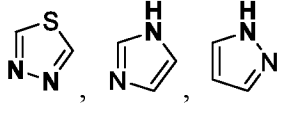
Гетероциклил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксо-, нитро-, циано-, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила и тому подобного.

Термин "арил" относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-12-членной углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т.е.,

кольца, имеющие общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π -электронную систему, такой как фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, причем кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:

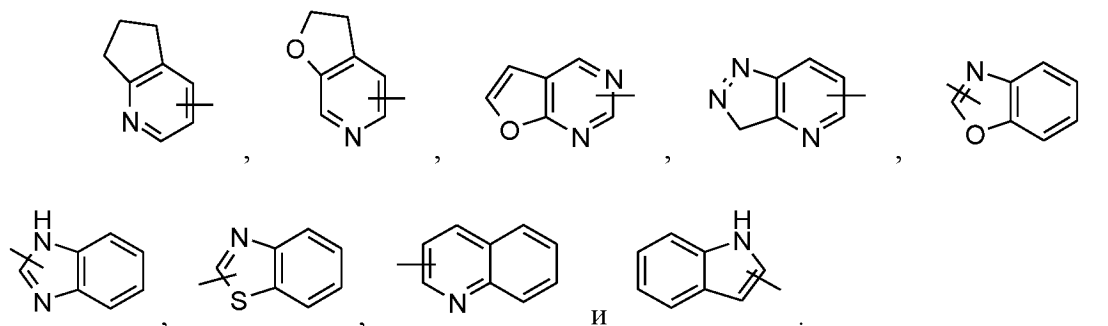


Арил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла и тому подобного, предпочтительно фенила.

Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 6-12-членным, более предпочтительно 5- или 6-членным. Например, неограничивающие примеры гетероарила включают: имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиазолил, оксазолил, пирролил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадiazол, пиазин,  и тому подобное.

Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, причем кольцо,

присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



Гетероцикл может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла и тому подобного.

Термин "алкокси" относится к группе $-O-(\text{алкил})$ и $-O-(\text{незамещенный циклоалкил})$, где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, цикlopентилокси и циклогексилокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла и тому подобного.

Термин "гидрокси" относится к группе $-OH$.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или иоду.

Термин "амино" относится к $-NH_2$.

Термин "циано" относится к $-CN$.

Термин "нитро" относится к $-NO_2$.

Термин "оксо" относится к заместителю $=O$.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но не безусловно, иметь место, и что

такое описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкилом" означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и что описание включает случаи, когда гетероциклическая группа является или не является замещенной алкилом.

Термин "замещен" означает, что один или более, предпочтительно вплоть до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместитель находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области техники смогут определить (экспериментально или теоретически) возможное или невозможное замещение без особых усилий. Например, оно может быть нестабильным, когда амино или гидроксигруппа, имеющая свободный водород, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их физиологически и фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство и другие химические компоненты, например, физиологически и фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, тем самым осуществляя биологическую активность.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но настоящее изобретение не ограничивается этим.

Экспериментальные процедуры без условий, указанные в примерах настоящего изобретения, как правило, проводили в соответствии со стандартными условиями или в соответствии с условиями, рекомендованными производителем исходных материалов или коммерческих продуктов. Реагенты без указания конкретного происхождения являются коммерчески доступными

общепринятыми реагентами.

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). ЯМР-анализ проводили на приборе ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 с дейтерированным диметилсульфоксидом (DMSO-d₆), дейтерированным хлороформом (CDCl₃) и дейтерированным метанолом (CD₃OD) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

МС-анализ проводили на масс-спектрометре Shimadzu 2010 или масс-спектрометре Agilent 6110A MSD.

Анализ ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили на системах Shimadzu LC-20A, серии Shimadzu LC-2010HT или высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 LC (хроматографическая колонка Ultimate XB-C18 3,0 × 150 мм или хроматографическая колонка Xtimate C18 2,1 × 30 мм).

В хиральном ВЭЖХ-анализе использовали Chiralpak IC-3 100 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AS-3 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, Chiralpak AS-3 100 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OD-3 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OD-3 100 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм, ChiralCel OJ-H 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 5 мкм и ChiralCel OJ-3 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм хроматографические колонки.

Пластины силикагеля Yantai Huanghai HSGF₂54 или Qingdao GF₂54 с толщиной слоя 0,15-0,2 мм использовали для анализа тонкослойной хроматографии (ТСХ) и толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки ТСХ.

Силикагель Yantai Huanghai 100-200 меш, 200-300 меш или 300-400 меш обычно использовали в качестве носителя в колоночной хроматографии.

В препаративной хиральной хроматографии использовали DAICEL

CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм) или Phenomenex-Amylose-1 (250 мм × 30 мм, 5 мкм).

Используемый препаративный флэш-хроматограф CombiFlash представлял собой CombiFlash R^f150 (TELEDYNE ISCO).

Среднее ингибирование киназы и значение IC₅₀ определяли с помощью устройства для микропланшетного ридера NovoStar (BMG, Германия).

Известные исходные материалы, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием гидрогенизатора Parr 3916EKX и гидрогенизатора Qinglan QL-500 или гидрогенизатора HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

Микроволновые реакции проводили на микроволновом реакторе CEM Discover-S 908860.

В примерах раствор относится к водному раствору, если не указано иное.

В примерах температура реакции относится к комнатной температуре, то есть 20-30 °C, если не указано иное.

Реакционные процессы в примерах контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

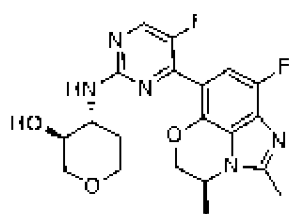
Проявляющий растворитель для реакций, систему элюента для очистки с

помощью колоночной хроматографии и систему проявляющего растворителя для тонкослойной хроматографической системы и объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислых реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

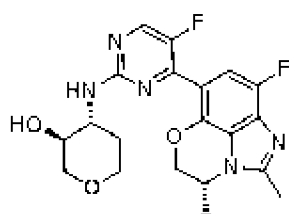
Пример 1

(3S,4R)-4-((5-фтор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол
изомер 1

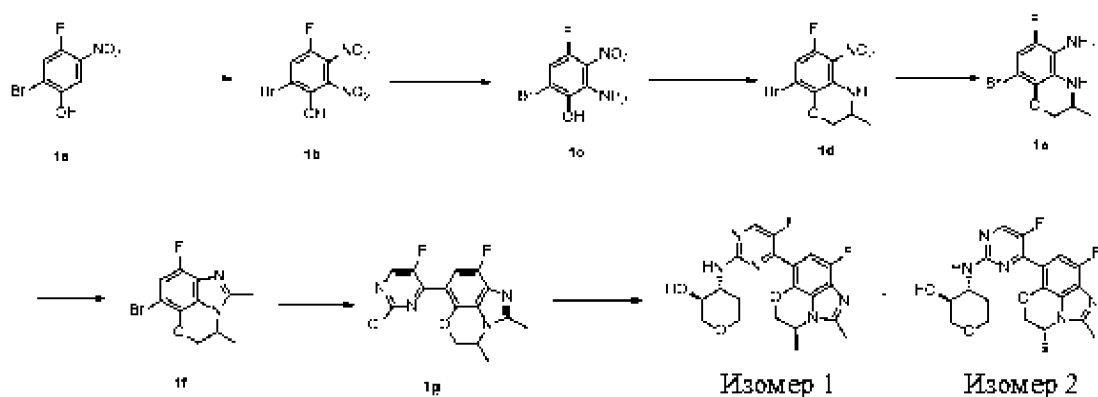
(3S,4R)-4-((5-фтор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол
изомер 2



Изомер 1



Изомер 2



Стадия 1

6-бром-4-фтор-2,3-динитрофенол 1b

Соединение 1a (3,5 г, 14,8 ммоль) растворяли в 16 мл дихлорметана. Добавляли раствор азотной кислоты в дихлорметане (2 моль/л, 16 мл). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь

выливали в 50 мл ледяной воды. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1b (3,8 г, выход: 91%).

МС (ИЭР) m/z 279,0, 281,0 $[M-H]^+$

Стадия 2

2-амино-6-бром-4-фтор-3-нитрофенол 1c

Соединение 1b (3,8 г, 13,5 ммоль) растворяли в 60 мл метанола. Добавляли 25 мл концентрированной соляной кислоты и порционно добавляли дигидрат хлорида олова (9,2 г, 40,6 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и добавляли 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения 1c (2,0 г, выход: 59%).

МС (ИЭР) m/z 249,1, 251,1 $[M-H]^+$

Стадия 3

8-бром-6-фтор-3-метил-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин 1d

Соединение 1c (200 мг, 0,8 ммоль) растворяли в 4 мл ацетона и охлаждали раствор до 0 °С. Добавляли карбонат калия (121 мг, 0,9 ммоль) и бромацетон (120 мг, 0,9 ммоль) при 0 °С. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 20 мл воды и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5 мл тетрагидрофурана. Добавляли 0,5 мл трифторуксусной кислоты и порционно добавляли цианоборгидрид натрия (75

мг, 1,2 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения 1d (160 мг, выход: 69%).

МС (ИЭР) m/z 291,2, 293,2 $[M+H]^+$

Стадия 4

8-бром-6-фтор-3-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-амин 1e

Соединение 1d (160 мг, 0,5 ммоль) растворяли в 4 мл метанола. Добавляли 2 мл концентрированной соляной кислоты и по частям добавляли дигидрат хлорида олова (496 мг, 2,2 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения 1e (105 мг, выход: 73%).

МС (ИЭР) m/z 261,3, 263,3 $[M+H]^+$

Стадия 5

6-бром-8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2a-диазааценафтилен 1f

Соединение 1e (105 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 2 мл концентрированной соляной кислоты. Добавляли 0,5 мл уксусной кислоты и проводили реакцию при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат собирали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 1f (17 мг, выход: 15%).

МС (ИЭР) m/z 241,3, 243,3 $[M+H]^+$

Стадия 6

6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен 1g

Соединение 1f (40 мг, 0,14 ммоль), бис(пинаколато)дибор (57 мг, 0,22 ммоль), ацетат калия (29 мг, 0,29 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорид палладия(II) (21 мг, 0,03 ммоль) последовательно растворяли в 2 мл 1,4-диоксана в атмосфере азота. Реакцию проводили при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (8 мг, 0,03 ммоль), карбонат калия (41 мг, 0,29 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (35 мг, 0,21 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (26 мг, 0,03 ммоль) и 0,5 мл воды. Реакцию проводили при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 1g (18 мг, выход: 38%).

МС (ИЭР) m/z 337,2 $[M+H]^+$

Стадия 7

(3S,4R)-4-((5-фтор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 1

(3S,4R)-4-((5-фтор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 2

Соединение 1g (18 мг, 0,05 ммоль), (3S,4R)-4-аминотетрагидро-2Н-пиран-3-ол (7,5 мг, 0,06 ммоль), (S)-(-)-2,2"-бис(дифенилфосфино)-1,1"-бинафтил (6,2 мг, 0,01 ммоль) и ацетат палладия (2,2 мг, 0,01 ммоль) последовательно растворяли в 2 мл

тетрагидрофурана в атмосфере азота. Добавляли карбонат цезия (41 мг, 0,13 ммоль) и проводили реакцию при 80 °C в течение 1 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением неочищенной смеси. Неочищенный продукт хирально разделяли (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); условия: 45% EtOH (0,1% NH₃·H₂O) в CO₂; скорость потока: 80 мл/мин) на изомер 1 (3,8 мг, выход: 17%) и изомер 2 (4,4 мг, выход: 20%).

Метод анализа

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-3 (150 мм × 4,6 мм, 3 мкм);

состояние: 40% EtOH (0,05% DEA) в условиях CO₂;

скорость потока: 2,5 мл/мин;

ABPR: 1500 psi (10.34 МПа);

температура: 35 °C.

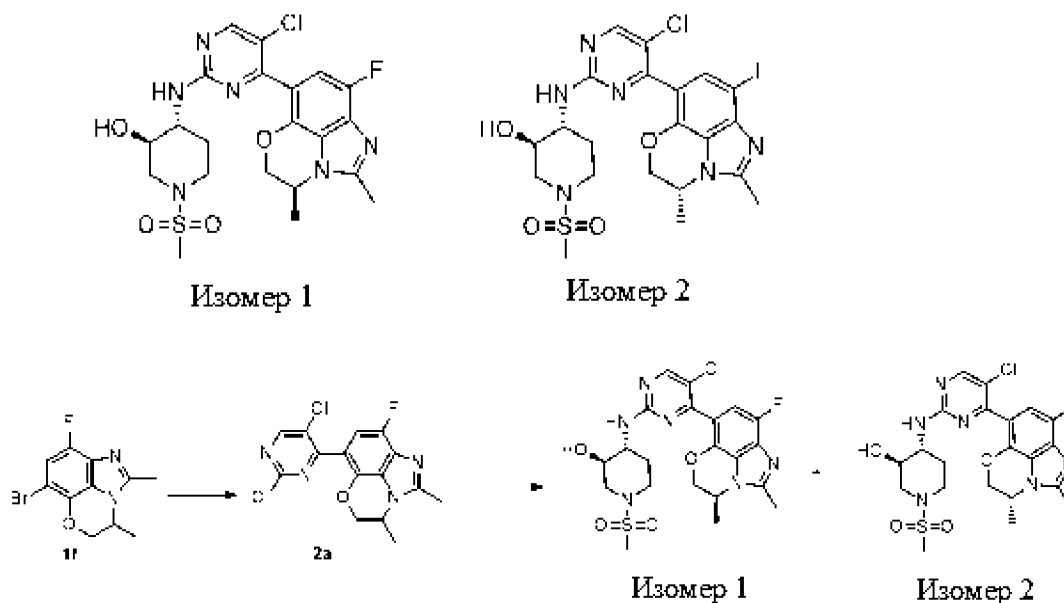
Соединение с временем удерживания 2,903 мин определяли как изомер 1; МС (ИЭР) m/z 418,3 [M+H]⁺.

Соединение со временем удерживания 3,997 мин определяли как изомер 2; MS (ESI) m/z 418,3 [M+H]⁺.

Пример 2

(3R,4R)-4-((5-хлор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазаац
енафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол
изомер 1

(3R,4R)-4-((5-хлор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазаац
енафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол
изомер 2



Стадия 1

6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2-а-диазааценафтилен 2a

Соединение 1f (50 мг, 0,18 ммоль), бис(пинаколато)дибор (67 мг, 0,26 ммоль), ацетат калия (37 мг, 0,38 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (26 мг, 0,04 ммоль) последовательно растворяли в 2 мл 1,4-диоксана в атмосфере азота. Реакцию проводили при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (10 мг, 0,04 ммоль), карбонат калия (51 мг, 0,37 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (52 мг, 0,28 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (32 мг, 0,04 ммоль) и 0,5 мл воды. Реакцию проводили при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 2a (30 мг, выход: 48%).

МС (ИЭР) m/z 353,1 $[M+H]^+$

Стадия 2

(3R,4R)-4-((5-хлор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазаац

енафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол
изомер 1

(3R,4R)-4-((5-хлор-4-(8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазаац
енафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол
изомер 2

Соединение 2а (30 мг, 0,08 ммоль),
(3R,4R)-4-амино-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол (19,4 мг, 0,10 ммоль,
полученное с использованием способа, описанного в патентной заявке "WO
2019/207463 A1"), (S)-(-)-2,2"-бис(дифенилфосфино)-1,1"-бинафтил (10 мг, 0,02
ммоль) и ацетат палладия (4,4 мг, 0,02 ммоль) последовательно растворяли в 2 мл
тетрагидрофурана в атмосфере азота. Добавляли карбонат цезия (52 мг, 0,16
ммоль) и проводили реакцию при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь
охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18
обращенно-фазовой хроматографии с получением неочищенной смеси.
Неочищенный продукт хирально разделяли (колонка: DAICEL CHIRALCEL
OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); 50% EtOH (0,1% NH₃·H₂O) в CO₂; скорость
потока: 80 мл/мин) на изомер 1 (4,4 мг, выход: 10%) и изомер 2 (3,3 мг, выход:
8%).

Метод анализа

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-3 (50 мм × 4,6 мм, 3 мкм);

подвижные фазы: А: CO₂; В: изопропанол (0,05% DEA); градиент: 5-40%
В в течение 2 мин, поддержание 40% В в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение
0,8 мин;

скорость потока: 4 мл/мин;

ABPR: 1500 фунтов/кв. дюйм (10,34 МПа);

температура: 35 °С.

Соединение со временем удерживания 2,094 мин определяли как изомер 1;

МС (ИЭР) m/z 511,3 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,38 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,91 (br d,

$J=11,0$ Гц, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,86 (br d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,24 (br d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,48 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,24 (br s, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 1H).

Соединение со временем удерживания 2,499 мин определяли как изомер 2;

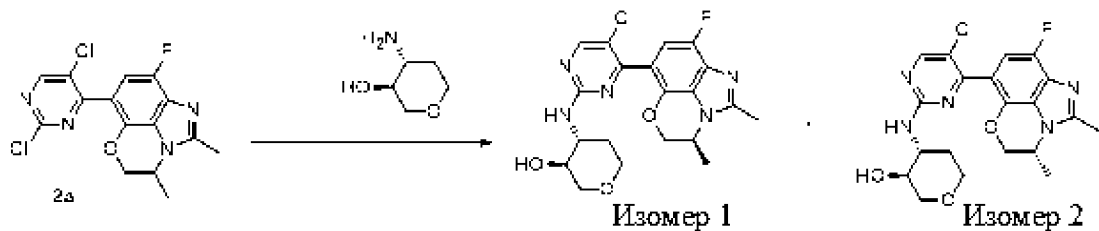
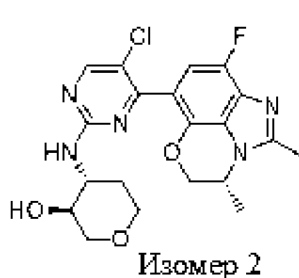
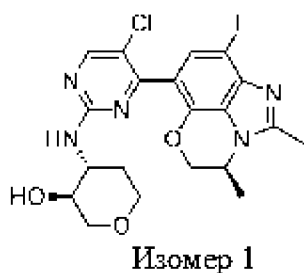
МС (ИЭР) m/z 511,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,38 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,91 (br d, $J=11,5$ Гц, 1H), 5,21 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,86 (br d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=1,8, 11,5$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,24 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,59 (br d, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (br d, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,24 (br s, 1H).

Пример 3

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((S)-8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол
изомер 1

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((R)-8-фтор-2,3-диметил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол
изомер 2



Соединение

2а

(55

мг,

0,16

ммоль),

(3S,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ол (18 мг, 0,16 ммоль), (S)-(-)-2,2''-бис(дифенилфосфино)-1,1''-бинафтил (20 мг, 0,03 ммоль) и ацетат палладия (6,7 мг, 0,03 ммоль) последовательно растворяли в 3 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Добавляли карбонат цезия (104 мг, 0,32 ммоль) и проводили реакцию при 85 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением неочищенной смеси. Неочищенный продукт разделяли хирально [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); условия: 0,1% NH₃·H₂O IPA, Начало В: 45%; Конец В: 45%; скорость потока (мл/мин): 70)] в изомер 1 (6,2 мг, выход: 9,2%) и изомер 2 (7,7 мг, выход: 11%).

Метод анализа

Колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-3 (100 мм × 4,6 мм, 3 мкм);

подвижные фазы: А: CO₂; В: этанол (0,05% DEA); градиент: 5%-40% В в течение 4 мин, поддержание 40% В в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин;

скорость потока: 2,8 мл/мин;

ABPR: 1500 фунтов/кв. дюйм (10,34 МПа);

температура: 35 °С.

Соединение со временем удерживания 3,518 мин определяли как изомер 1;

МС (ИЭР) m/z 434,3 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,37 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,90 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,93 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,86 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=1,6, 11,7 Гц, 1H), 4,24 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,03 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,5 Гц, 3H).

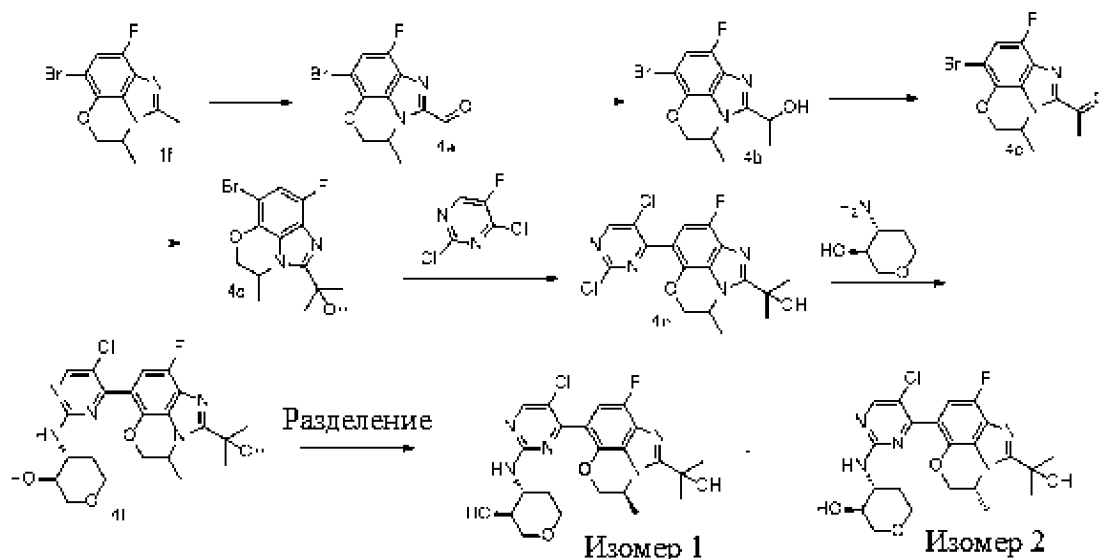
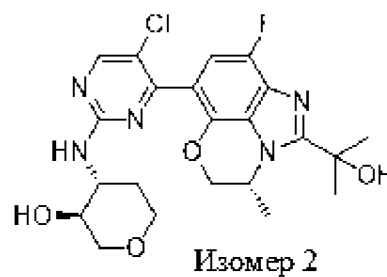
Соединение со временем удерживания 4,165 мин определяли как изомер 2;

МС (ИЭР) m/z 434,3 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,37 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 6,91 (br d,

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((S)-8-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 1

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((R)-8-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 2



6-бром-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-карб

альдегид 4a

Соединение 1f (2,0 г, 7 ммоль) и диоксид селена (3,1 г, 28 ммоль) последовательно добавляли к 30 мл 1,4-диоксана в атмосфере азота. Реакцию проводили при 95 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4a (930 мг, выход: 44%).

МС (ИЭР) m/z 299,1, 301,1 $[M+H]^+$

Стадия 2

1-(6-бром-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2a-диазааценафтилен-2-ил)этан-1-ол 4b

Соединение 4a (930 мг, 3,1 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Температуру снижали до -20 °С. По каплям добавляли раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (3 моль/л, 1,5 мл, 4,5 ммоль) и проводили реакцию при -20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили 5 мл воды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4b (830 мг, выход: 85%).

МС (ИЭР) m/z 315,2, 317,2 $[M+H]^+$

Стадия 3

1-(6-бром-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2a-диазааценафтилен-2-ил)этан-1-он 4c

Соединение 4b (600 мг, 1,9 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре и добавляли периодинан Десса-Мартина (2,0 г, 4,8 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С и оставляли реагировать в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4c (350 мг, выход: 59%).

МС (ИЭР) m/z 313,1, 315,1 $[M+H]^+$

Стадия 4

2-(6-бром-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-ил)пропан-2-ол 4d

Соединение 4с (350 мг, 1,1 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Температуру снижали до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. По каплям добавляли раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (3 моль/л, 0,7 мл, 2,1 ммоль) и проводили реакцию при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили 5 мл воды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4d (260 мг, выход: 71%).

МС (ИЭР) m/z 329,2, 331,2 $[M+H]^+$

Стадия 5

2-(6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-8-фтор-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-2-ил)пропан-2-ол 4е

Соединение 4d (260 мг, 0,8 ммоль), бис(пинаколато)дибор (305 мг, 1,2 ммоль), ацетат калия (157 мг, 1,6 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (117 мг, 0,2 ммоль) последовательно растворяли в 5 мл 1,4-диоксана в атмосфере азота. Реакцию проводили при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамantan (58 мг, 0,2 ммоль), карбонат калия (221 мг, 1,6 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (220 мг, 1,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (183 мг, 0,2 ммоль) и 1 мл воды. Реакцию проводили при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4е (129 мг, выход: 41%).

МС (ИЭР) m/z 397,3 $[M+H]^+$

Стадия 6

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((S)-8-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 1

(3S,4R)-4-((5-хлор-4-((R)-8-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2а-диазааценафтилен-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол изомер 2

Соединение 4е (124 мг, 0,31 ммоль), (3S,4R)-4-аминотетрагидро-2Н-пиран-3-ол (19 мг, 0,16 ммоль), (S)-(-)-2,2"-бис(дифенилфосфино)-1,1"-бинафтил (118 мг, 0,5 ммоль) и ацетат палладия (14 мг, 0,06 ммоль) последовательно растворяли в 5 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Добавляли карбонат цезия (202 мг, 0,62 ммоль) и проводили реакцию при 85 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С-18 обращенно-фазовой хроматографии с получением неочищенной смеси 4f. Неочищенный продукт хирально разделяли [колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); условия: 0,1% NH₃.H₂O ЕТОН, Начало В: 40%; Конец В: 40%; скорость потока (мл/мин): 60)] в изомер 1 указанного в заголовке соединения (25,2 мг, выход: 17%) и изомер 2 указанного в заголовке соединения (22 мг, выход: 15%).

Метод анализа

Колонка: DAICEL CHIRALCEL AD-3 (100 мм × 4,6 мм, 3 мкм);

подвижные фазы: А: CO₂; В: этанол (0,05% DEA); градиент: 5-40% В в течение 2 мин, поддержание 40% В в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин;

скорость потока: 4 мл/мин;

ABPR: 1500 фунтов/кв. дюйм (10,34 МПа);

температура: 35 °С.

Соединение со временем удерживания 1,887 мин определяли как изомер 2;

МС (ИЭР) m/z 478,1 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,37 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,92 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 5,82 (br s, 1H), 5,23 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,89 - 3,67 (m, 3H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 3,03 (br t, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,95 (br d, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Соединение со временем удерживания 2,078 мин определяли как изомер 1;

МС (ИЭР) m/z 478,1 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,37 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,92 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,29 - 5,19 (m, 1H), 4,93 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,21 (br d, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,03 (br t, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,94 (br s, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Биологическая оценка

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже с использованием тестовых примеров, но эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Тестовый пример 1. Анализ раскрытых соединений на циклин-зависимую киназную активность

1. Экспериментальные материалы

Реагент	Изготовитель	Кат. №
Активность киназы CDK4/циклин D1, активность киназы CDK6/циклин D3		
CDK4/циклин D1	ProQinase	0142-0143-1
CDK6/циклин D3	Carna	04-107
Пептид FAM-P18	GL Biochem	P080319-XY114202
Пептид FAM-P8	GL Biochem	P100804-XZ112396
АТФ	Sigma	A7699-1G
ДМСО (диметилсульфоксид)	Sigma	474382

ЭДТА	Sigma	E5134
Стауроспорин	Selleckchem	S142105
Рибоциклиб	MCE	HY-15777
Соединение А	Собственного производства	Соединение А
Активность киназы CDK1/циклин В, активность киназы CDK9/циклин Т1		
Анализ киназы ADP-Glo	Promega	V9102
CDK1/циклин В	прокиназа	0134-0135-1
CDK9/циклин Т1	Wuxi Biortus	BP480/792/691
РНА-793887	Selleck	S1487
Гистон H1	SignalChem	H10-54N
АТФ	Promega	V910B
ДМСО	Sigma	D8418

Соединение А представляет собой пример А94 из WO 2019/207463A1 и было синтезировано с использованием способа, описанного в заявке на патент.

2. Анализы активности киназы (CDK4/циклин D1, CDK6/циклин D3)

Активность киназы CDK *in vitro* тестировали с использованием анализа сдвига подвижности. В эксперименте начальная концентрация исследуемых соединений для ингибирования активности CDK составляла 300 нМ. Концентрацию разбавляли в 3 раза до 10 концентраций, и каждый анализ выполняли в двух повторностях. Соединение стауроспорин использовали в качестве стандартного контроля.

Готовили 1× киназный буфер (CDK2) (50 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновая кислота), pH 7,5, 0,0015% Бридж-35), 1× киназный буфер (CDK4) (20 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Triton X-100) и стоп-раствор (100 mM HEPES, pH 7,5, 0,015% Бридж-35, 0,2% реагент для нанесения покрытия №3, 50 mM ЭДТА). К 1× киназному буферу добавляли надлежащее количество киназы для получения 2,5× раствора фермента; получали 5× разведение соединения (1× киназный буфер, 10% ДМСО), соответствующее

тестируемой концентрации соединения; к 1× киназному буферу добавляли надлежащее количество FAM-меченного полипептида и АТФ для получения 2,5× раствора субстрата. 5 мкл 5× разведения соединения и 10 мкл 2,5× раствора фермента добавляли в реакционные лунки 384-луночного реакционного планшета и их хорошо перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин; 10 мкл 2,5× раствора субстрата добавляли в 384-луночный планшет и планшет центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 мин; реакционный планшет инкубировали при 28 °С в течение 60 мин (модель биохимического инкубатора: SPX-100B-Z); 30 мкл стоп-раствора добавляли в 384-луночный реакционный планшет для остановки реакций, и планшет центрифугировали при 1000 об./мин в течение 1 мин; наконец, показания скорости конверсии снимали на считывателе Caliper EZ II (длина волны возбуждения: 400 нм; длина волны излучения: 445 нм и 520 нм).

Значения IC_{50} соединений получали путем подгонки с использованием надстройки XLFit Excel версии 5.4.0.8. Формула настройки:

$$Y = \text{нижнее значение} + (\text{верхнее значение} - \text{нижнее значение}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{hillslope}))}$$

X: логарифмическое значение концентрации соединения; Y: процент ингибирования соединения; hillslope – наклон кривой

3. Анализы активности киназы (CDK1/циклин В, CDK9/циклин Т1)

Начальная концентрация для анализов активности киназы CDK (CDK2 и CDK9) *in vitro* составляла 1 мкМ. Концентрацию разбавляли в 3 раза до 10 концентраций, и каждый анализ выполняли в двух повторностях. Соединение РНА-793887 использовали в качестве контрольного соединения.

Получали 1× киназный реакционный буфер (40 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 20 мМ Mg_2Cl_2 , 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 50 мкМ DTT (дитиотрейтол)), 1 объем 5× киназного реакционного буфера и 4 объема воды и добавляли DTT (конечная концентрация: 50 мкМ). 50 нл разбавленного рабочего раствора соединения (конечная концентрация ДМСО составляла 1%) переносили в каждую лунку реакционного планшета (784075, Greiner) с использованием

Echo655. Реакционный планшет герметизировали пленкой для герметизации планшета и центрифугировали при 1000 g в течение 1 мин. 2× фермент (0,3 нг/мкл CDK2/циклин E1 или CDK9/циклин T1) получали с использованием 1× киназного реакционного буфера. В каждую лунку добавляли 2,5 мкл вышеуказанного раствора киназы. Реакционный планшет герметизировали пленкой для герметизации планшета, центрифугировали при 1000 g в течение 1 мин и оставляли при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь 2× киназного субстрата и АТФ получали с использованием 1× киназного реакционного буфера. 2× субстрат киназы CDK2/CylinE1 представлял собой 0,4 мг/мл гистона H1 и 30 мкМ АТФ. В реакционный планшет добавляли 2,5 мкл смеси 2× гистона H1 и АТФ. Планшет центрифугировали при 1000 g в течение 30 с и начинали реакцию. После того, как реакцию анализа киназы проводили при комнатной температуре в течение 120 мин, добавляли 4 мкл реагента ADP-Glo, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляли 8 мкл реагента для анализа киназы и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 40 мин. Сигналы люминесценции считывали с помощью Envision 2104.

Анализ данных показан ниже:

Процент ингибирования: $\% \text{ ингибирования} = 100 - (\text{Signalcmpd} - \text{SignalAve_PC}) / (\text{SignalAve_VC} - \text{SignalAve_PC}) \times 100$.

SignalAve_PC: среднее значение для всех лунок положительного контроля во всем планшете.

SignalAve_VC: среднее значение для всех лунок положительного контроля во всем планшете.

Signalcmpd: среднее значение для лунок, соответствующих тестируемым соединениям.

b) Соединение IC₅₀: полученное с использованием GraphPad 8,0 и следующей нелинейной формулы настроек:

$$Y = \text{нижнее значение} + (\text{верхнее значение} - \text{нижнее значение}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{hillslope}))}$$

X: логарифмическое значение концентрации соединения; Y: процент ингибирования соединения.

Биохимическую ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению против CDK (CDK1, CDK4, CDK6 и CDK9) определяли с помощью вышеуказанных анализов. Определенные значения IC₅₀ показаны в таблице 1, таблице 2 и таблице 3.

Таблица 1.

Соединение	CDK4/D1 (нМ)	CDK6/D3 (нМ)
Стауроспорин	70	253
Изомер 1 со временем удерживания 2,903 мин в примере 1	26	>1000
Изомер 2 со временем удерживания 3,997 мин в примере 1	11	301
Изомер 1 со временем удерживания 2,094 мин в примере 2	2,5	39
Изомер 2 со временем удерживания 2,499 мин в примере 2	1,5	9,1

Таблица 2.

Соединение	CDK4/D1 (нМ)	CDK6/D3 (нМ)
Рибоциклиб	27	77
Изомер 1 со временем удерживания 3,518 мин в примере 3	15	64
4f (рацемат) в примере 4	15	171

Таблица 3.

Соединение	CDK1/B (нМ)	CDK4/D1 (нМ)	CDK6/D3 (нМ)	CDK9/T1 (нМ)
------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Соединение А	325	4,8	121	190
Изомер 2 со временем удерживания 1,887 мин в примере 4	>1000	14	228	>1000
Изомер 1 со временем удерживания 2,078 мин в примере 4	>1000	8,2	105	>1000

Тестовый пример 2. Анализы ингибирования CYP

Метаболические реакции репрезентативных субстратов 5 основных подтипов CYP человека (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) оценивали с использованием 150-донорных объединенных микросом печени человека (приобретенных у Corning, Cat. № 452117). Влияние различных концентраций тестируемых соединений на метаболические реакции фенаcetина (CYP1A2), диклофенака натрия (CYP2C9), S-мефенитоина (CYP2C19), гидрохлорида буфуралола (CYP2D6) и мидазолама (CYP3A4/5) определяли с помощью жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS).

30 мкМ фенаcetина, 10 мкМ диклофенака натрия, 35 мкМ S-мефенитоина, 5 мкМ гидрохлорида буфуралола, 3 мкМ мидазолама, 1 мМ NADPH (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) и тестируемые соединения (при концентрациях 0,1 мкмоль/л, 0,3 мкмоль/л, 1 мкмоль/л, 3 мкмоль/л, 10 мкмоль/л и 30 мкмоль/л, соответственно) или положительное соединение или холостой контроль инкубировали с 200 мкл реакционной системы объединенных микросом печени человека (0,2 мг/мл) (100 ммоль/л фосфатного буфера, pH 7,4, содержащего 0,3 об.% ДМСО, 0,6 об.% ацетонитрила и 0,1 об.% метана) при 37 °C в течение 5 мин. Затем добавляли 200 мкл ацетонитрила, содержащего 3% муравьиной кислоты и 40 нМ внутреннего стандарта верапамила, и смесь центрифугировали при 4000 об./мин в течение 50

мин. Смесь охлаждали на льду в течение 20 мин и центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин для осаждения белка. 200 мкл надосадочной жидкости брали для анализа LC/MS/MS.

Площадь пика рассчитывали по хроматограмме. Коэффициент остаточной активности (%) рассчитывали по следующей формуле:

скорость площади пика = площадь пика метаболита / площадь пика внутреннего стандарта

остаточная скорость активности (%) = доля площади пика в группе испытуемого соединения / доля площади пика в группе холостого раствора

Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC_{50}) против CYP рассчитывали с помощью Excel XLfit 5.3.1.3.

Определенные значения полумаксимальных ингибирующих концентраций (IC_{50}) по отношению к CYP приведены в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC_{50}) соединений по настоящему изобретению против CYP

Примеры №	CYP 1A2 (мкм)	CYP 2C9 (мкм)	CYP 2C19 (мкм)	CYP 2D6 (мкм)	CYP 3A4 (мкм)
Соединение А	>30	22	>30	>30	16
Изомер 2 со временем удерживания 1,887 мин в примере 4	>30	>30	>30	>30	>30
Изомер 1 со временем удерживания 2,078 мин в примере 4	>30	>30	>30	>30	>30

Тестовый пример 3. Испытание на растворимость

Термодинамическую растворимость соединений определяли в фосфатном буфере с pH 7,4. Супернатант образца и стандарт известной концентрации тестировали с помощью LC/MS/MS.

1. Материалы и реагенты

Соединение А (соединение А представляет собой Пример А94 из WO 2019207463А и было синтезировано с использованием способа, описанного в указанной заявке на патент).

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (аналитический реагент), NaH_2PO_4 (аналитический реагент) и NaOH (аналитический реагент).

Стеклянные пробирки с плоским дном объемом 1,5 мл (BioTech Solutions); формованные политетрафторэтиленовые колпачки (BioTech

Solutions), магнитные мешалки с политетрафторэтиленовым покрытием (BioTech Solutions), Eppendorf ThermoMixer и 96-луночные планшеты с глубокими лунками.

2. Получение 0,01 М натрий-фосфатного буфера с pH 7,4

15,6 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ взвешивали, помещали в стеклянную колбу емкостью 1 л и растворяли в 1 л деионизированной воды. pH раствора составлял приблизительно 4,7, а затем pH доводили до 7,4 с помощью 10 М NaOH .

3. Определение растворимости

1 мг порошка каждого соединения точно взвешивали и помещали в стеклянную пробирку.

В стеклянную пробирку добавляли натрий-фосфатный буфер с pH 7,4 в количестве 1 мл на мг. В каждую стеклянную пробирку добавляли мешалку и надевали крышку. Планшет для образцов, содержащий стеклянные пробирки, помещали в термомиксер Eppendorf и инкубировали при 25 °C при 1100 об./мин в течение 24 ч. После инкубации колпачки удаляли, а перемешивающие стержни удаляли с помощью магнита. Поведение в каждой стеклянной пробирке регистрировали. Планшет центрифугировали при 25 °C при 4000 об./мин в течение 30 мин. 750 мкл надосадочной жидкости собирали с помощью пипетки.

Наконечник промывали ацетонитрилом в течение 5 с, а затем очищенной водой в течение 5 с. Затем первые 50 мкл отбрасывали как отходы, а оставшиеся 700 мкл добавляли в 96-луночный планшет для образцов, содержащий стеклянные пробирки. Затем планшет центрифугировали в течение 30 мин (25 °C, 4000 об./мин). 10 мкл образца второго центрифугирования пипетировали в 990 мкл смеси ацетонитрила и воды (1:1), содержащей внутренний стандарт (100× образец). 10 мкл разведения пипетировали в 990 мкл смеси ацетонитрила и воды (1:1), содержащей внутренний стандарт (10000× образец). Коэффициент разведения образца может варьироваться в зависимости от уровня растворимости и отклика сигнала LC/MS.

Таблица 5. Зарегистрированное поведение и факторы разбавления

Запись	Поведение образцов в фосфатном буфере через 24 ч	Коэффициент разбавления
Сигнал отсутствует	Полностью прозрачный раствор	10000
S	Прозрачный раствор с небольшим количеством твердых веществ	10000
S100	Прозрачный раствор с большим количеством твердых веществ	100
1	Раствор с небольшим количеством плавающего порошка	10000
2	Суспензия с небольшим количеством пены	10000
3	Раствор с большим количеством плавающего порошка	100
4	Суспензия с большим количеством пены	100

4. Приготовление стандарта

1 мг порошка каждого соединения точно взвешивали и добавляли в стеклянную пробирку, и ДМСО добавляли в каждую стеклянную пробирку

в количестве 1 мл на мг. В каждую стеклянную пробирку добавляли

мешалку и надевали крышку. Планшет, содержащий стеклянные пробирки стандарта, помещали в Eppendorf ThermoMixer и инкубировали при 25 °C при 1100 об./мин в течение 2 ч для полного растворения порошков. Наблюдали, могут ли твердые вещества быть полностью растворены, и регистрировали соединения, которые не могут быть полностью растворены в растворе ДМСО. 10 мкл 1 мг/мл стандарта пипетировали в 990 мкл смеси ацетонитрила и воды (1:1), содержащей внутренний стандарт, с получением 10 мкг/мл стандарта. 10 мкл стандарта 10 мкг/мл пипетировали в 990 мкл смеси ацетонитрила и воды (1:1), содержащей внутренний стандарт, с получением стандарта 0,1 мкг/мл. Коэффициент разведения образца может варьироваться в зависимости от отклика сигнала LC/MS. Образцы анализировали с помощью LC/MS/MS. Все соединения тестировали индивидуально.

5. Расчеты

Все расчеты выполнялись с помощью Microsoft Excel.

Образцы анализировали с помощью LC/MS/MS и количественно определяли в соответствии со стандартом известной концентрации. Растворимость исследуемых соединений рассчитывали по следующей формуле: [образец] = отношение площадей образца $\times$ DF образца $\times$ [STD] / отношение площадей STD

DF: коэффициент разбавления.

STD: стандарт испытуемого соединения.

Таблица 6. Растворимость соединений по настоящему изобретению

Пример №	Растворимость (мкМ)
Соединение А	16
Изомер 2 со временем удерживания 1,887 мин в примере 4	2126
Изомер 1 со временем удерживания 2,078 мин в примере 4	2203

Тестовый пример 4. Анализы индукции PXR

1. Оценивали способность тестируемых соединений индуцировать активность ферментов метаболизма лекарственного средства путем активации PXR *in vitro*. Значения EC_{50} получали путем анализа различных концентраций тестируемых соединений (30, 10, 3,33, 1,11, 0,370 и 0,123 мкМ) путем активации PXR *in vitro*. Концентрации положительного контроля рифампицина составляли 20, 5, 1,25, 0,312, 0,0781 и 0,195 мкМ.

2. Материалы и реагенты

1) Клетки DPX2 (клетки HepG2 стабильно трансфицировали геном PXR человека и флуоресцентным репортерным геном) приобретали у Rigasur (Карлсбад, штат Калифорния).

2) Испытуемые соединения были предоставлены спонсором; контрольный препарат (рифампицин) был приобретен у Sigma (Сент-Луис, Миссури).

3) Набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Fluor™ и набор для анализа флуоресценции One-Glo были приобретены у Promega (Мэдисон, штат Висконсин); эмбриональная бычья сыворотка (FBS) была приобретена у Corning (Манассас, штат Висконсин); шейкер MTS3 был приобретен у ИКА Labortechnik (Штауфен, Германия); DMEM, пенициллин и стрептомицин были приобретены у местных поставщиков; гигромицин В и G418 были приобретены у Merck (Дармштадт, Германия); среда для культивирования клеток и клетки DPX2 были приобретены у Rigasur Inc.

3. Процедуры

3.1. Подготовка покрытий

1) 50 мл FBS добавляли к 450 мл среды для культивирования клеток.

2) Клетки DPX2 культивировали в колбе для культивирования T-75 в инкубаторе с температурой 37 °C, 5% CO₂ и относительной влажностью 95%. При покрытии 80-90% дна культуральной колбы клетки расщепляли.

3) Верхний слой клеток, культивированных в колбе для культивирования T-75, промывали 8 мл PBS (натрий-фосфатный буфер) и пипетировали PBS. Клетки расщепляли 3 мл панкреатина при 37 °C в течение около 5 мин или до тех пор, пока они не плавали в панкреатине. Добавляли 10 мл (избыточное

количество) среды, содержащей сыворотку, для нейтрализации панкреатина.

4) Клеточную суспензию переносили в центрифужную пробирку с коническим дном и центрифугировали при 120 g в течение 10 мин. Клетки суспендировали в среде для посева и доводили до концентрации 4×10^5 клеток/мл. 100 мкл разбавленных клеток добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета для культивирования клеток. Планшет для культивирования помещали в инкубатор и инкубировали при 37 °C в течение 24 ч перед анализами активации PXR.

3.2. Добавление препаратов

1) Испытуемые соединения и положительное соединение (рифампицин) получали в ДМСО и разбавляли соединения бессывороточной средой при 37 °C. Конечные концентрации рифампицина положительного контроля составляли 20, 5, 1,25, 0,312, 0,0781 и 0,195 мкМ. Конечные концентрации тестируемых соединений составляли 30, 10, 3,33, 1,11, 0,370 и 0,123 мкМ. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%. К 1 мл предварительно инкубированной среды добавляли 1 мкл ДМСО в качестве контроля растворителя.

2) Планшет для культивирования клеток извлекали из инкубатора и отбрасывали среду. 100 мкл каждого из тестируемых соединений и положительного соединения добавляли в соответствующую лунку в двух повторностях, и клеточный планшет помещали в инкубатор и инкубировали в течение 24 ч.

3.3. Количественная оценка активации PXR

1) После 2 дней обработки препаратами количественная оценка активации PXR может быть выполнена на культуре.

2) Набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Fluor™ и реагент люциферазы One-Glo уравнивали до комнатной температуры. Субстрат GF-AFC (10 мкл) добавляли к буферу для анализа (10 мл) с образованием 2× реагента, а затем реагент разбавляли до 1× 10 мл PBS; субстрат ONE-Glo добавляли к буферу для анализа люциферазы ONE-Glo.

3) Планшет для культивирования клеток удаляли из инкубатора и среду в

каждой лунке отбрасывали. Планшет дважды промывали PBS. 1× реагент CellTiter-Fluor™ добавляли в стерилизованный резервуар для реагентов и переносили 50 мкл в каждую лунку с помощью многоканальной пипетки. Планшет инкубировали при 37 °C в течение 30 мин.

4) 96-луночный клеточный планшет извлекали из инкубатора и анализировали на считывателе микропланшетов, работающем в режиме флуоресценции при длине волны возбуждения 400 нм и длине волны излучения 505 нм, для измерения значения флуоресценции в каждой лунке.

5) Реагент ONE-Glo выливали в резервуар для реагентов, а затем переносили 50 мкл в каждую лунку с помощью многоканальной пипетки. Реагент осторожно и хорошо перемешивали, и смесь инкубировали и хорошо перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. После инкубации значение люминесценции каждой лунки считывали с помощью люминометра.

4. Расчет значений индукции клетки

4.1. Жизнеспособность клеток

Формула расчета жизнеспособности клеток:

$$\text{Процент жизнеспособности клеток (\%)} = I(\text{образец}) / I(\text{носитель}) \times 100$$

I(образец) представляет собой интенсивность флуоресценции образца, а I(носитель) представляет собой интенсивность флуоресценции 0,1% ДМСО к клеткам.

4.2. Расчет значений индукции клетки

Все данные были рассчитаны с использованием Microsoft Excel.

Люциферазную активность выражали в единицах RFU/RLU, где RLU представляет собой среднее значение интенсивности люминесценции двух повторов каждой концентрации каждого соединения, а RFU представляет собой среднее значение интенсивности флуоресценции двух повторов каждой концентрации каждого соединения.

Формула расчета показателя индукции:

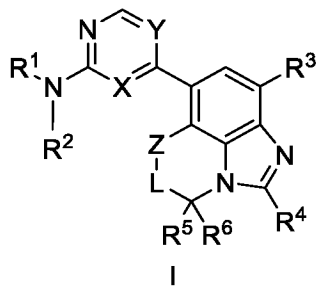
$$\text{Показатель индукции} = \frac{\text{RLU тестируемого соединения} / \text{RFU тестируемого соединения}}{\text{RLU пустого контроля} / \text{RFU пустого контроля}}$$

Таблица 7. Некоторые из определенных значений индукции PXR

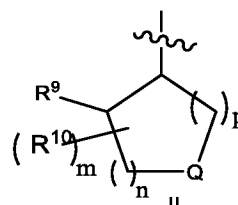
Соединение	Концентрация соединения (мкМ)	Жизнеспособность клеток (%)	Индукционная складка
Рифампицин	20,0	93,07	17,60
	0,0195	103,39	1,33
Соединение А	10,0	94,32	48,51
	0,123	99,67	1,04
Изомер 2 со временем удерживания 1,887 мин в примере 4	10,00	108,37	1,48
	0,123	102,41	0,99
Изомер 1 со временем удерживания 2,078 мин в примере 4	10,00	117,18	1,43
	0,123	99,16	0,87

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



где R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^a ;



R^2 представляет собой структуру формулы II: ; R^9 выбран из группы, состоящей из H, OH и NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из OH, галогена, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b ;

Q представляет собой NR^{11} или O;

или Q представляет собой $CR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую N или O из NR^{11} в качестве атома кольца; гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более R^{10} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, SO_2R^c , $SO_2NR^dR^e$, COR^f , $COOR^f$ и $CONR^gR^h$; каждый из C_{1-6} алкила и C_{1-6}

галогеналкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из R^a , R^b , SO_2R^c , $SO_2NR^dR^e$, COR^f , $COOR^f$ и $CONR^gR^h$;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 1, 2 или 3;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR^7 ;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; каждый из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси независимо и необязательно замещен одним или более R^a ;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, CN, CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

Z представляет собой O или CHR^8 ; R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена;

L представляет собой $-(CH_2)_q-$; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

q равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила необязательно и независимо замещен одним или более R^b или атомами дейтерия;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и $NR^{a'}R^{a''}$; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

или $R^{a'}$ и $R^{a''}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членную гетероциклоалкильную группу; указанная 3-12-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

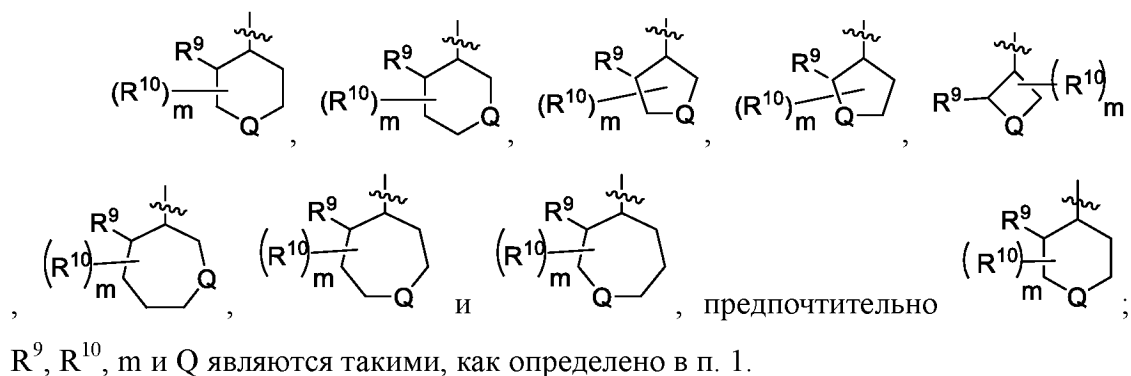
каждый R^c , R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^f выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, галогена, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила;

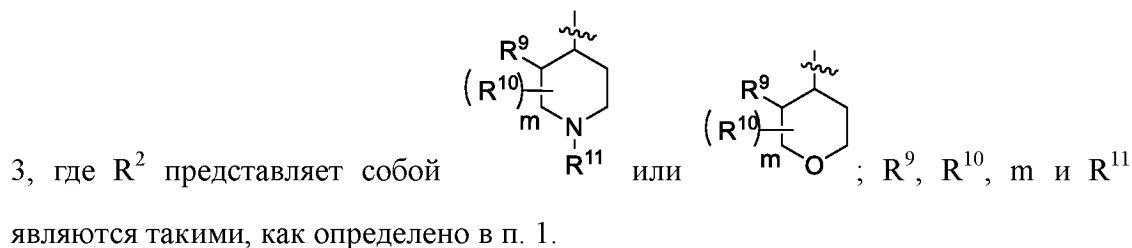
каждый из R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила; каждый из C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^a или R^b .

2. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, предпочтительно H.

3. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^2 выбран из группы, состоящей из



4. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п.



5. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3 или 4, где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$; каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

6. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X представляет собой N.

7. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где Y представляет собой CR^7 ; R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила, предпочтительно F и Cl.

8. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl, предпочтительно F и Cl.

9. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила, каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия, и R^b выбран из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{3-8} циклоалкила; предпочтительно R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия, и R^b представляет собой OH или галоген.

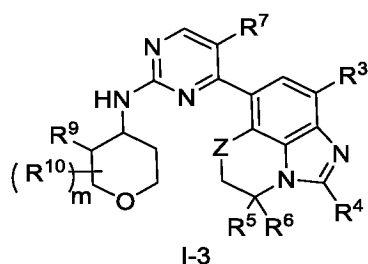
10. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где L представляет собой $-(CH_2)_q-$; q выбран из группы, состоящей из 1 и 2; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила;

предпочтительно q выбран из 1; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси и 3-12-членного гетероциклоалкила;

наиболее предпочтительно, q выбран из 1; $-(CH_2)-$ необязательно замещен одним или более атомами дейтерия.

11. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила.

12. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, представляющее собой соединение формулы I-3 или его фармацевтически приемлемую соль,



где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $R^{a'}$ или $R^{a''}$; каждый из $R^{a'}$ и $R^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из OH, галогена, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси;

m равно 0, 1 или 2;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила; каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-12-членного гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

Z представляет собой O или CHR^8 ; R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

13. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по

п. 12, где Z представляет собой O.

14. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, где Z представляет собой CHR^8 ; R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

15. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 13 или 14,

где R^9 представляет собой OH или NH_2 ; NH_2 необязательно замещен 1 или 2 $\text{R}^{a'}$ или $\text{R}^{a''}$; каждый из $\text{R}^{a'}$ и $\text{R}^{a''}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

m равно 0;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, F, Cl и C_{1-6} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; каждый из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси независимо и необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из H, OH, CN и галогена;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, CN, галогена и C_{1-6} алкила;

предпочтительно,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b выбран из группы, состоящей из OH, CN и галогена;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

более предпочтительно,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более R^b или атомами дейтерия; R^b представляет собой OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила;

еще более предпочтительно,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

R^7 представляет собой F или Cl;

R^3 представляет собой F или Cl;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила; каждый из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила независимо и необязательно замещен одним или более R^b ; R^b представляет собой OH;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила;

особенно предпочтительно,

где R^9 представляет собой OH;

m равно 0;

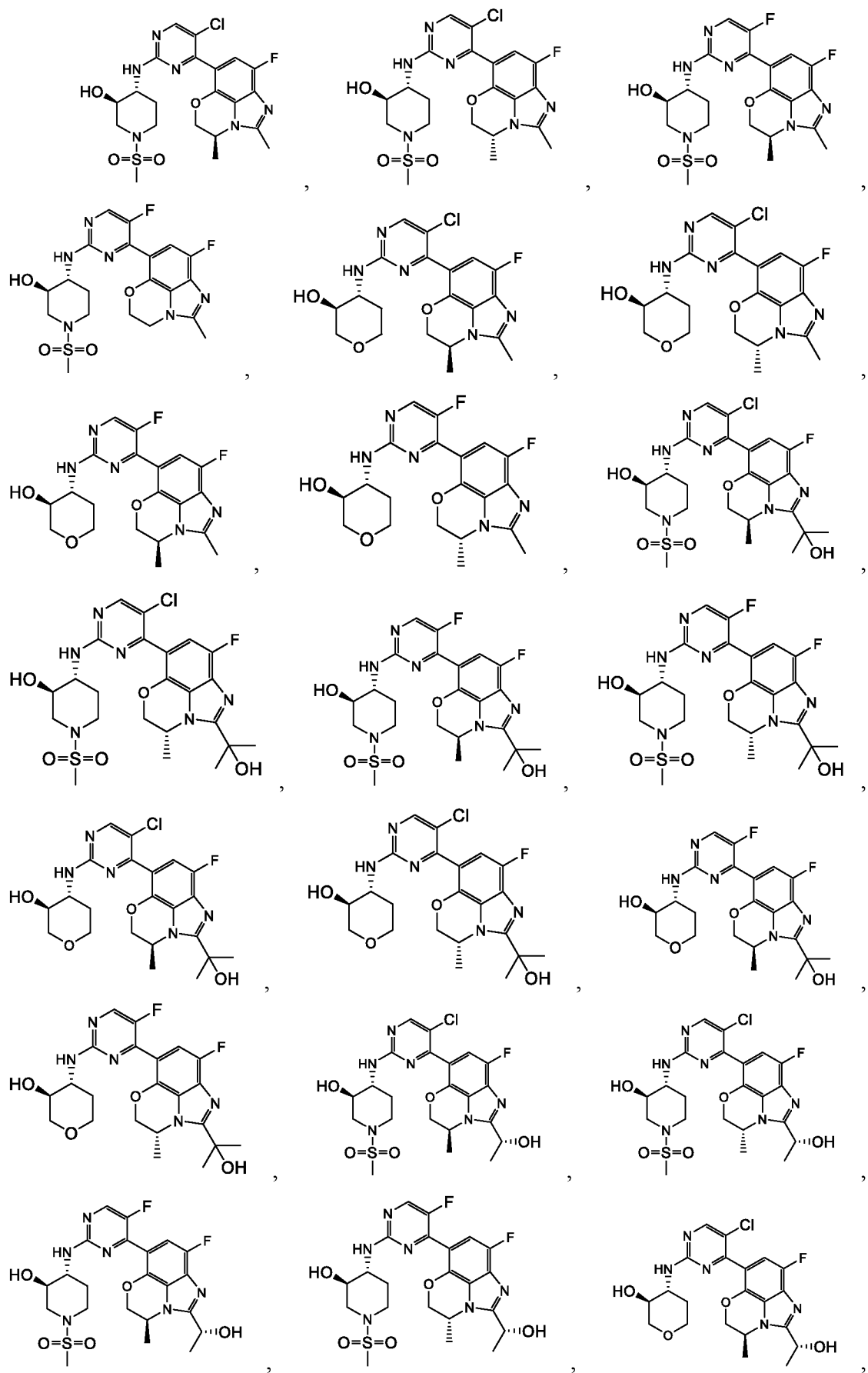
R^7 представляет собой F или Cl;

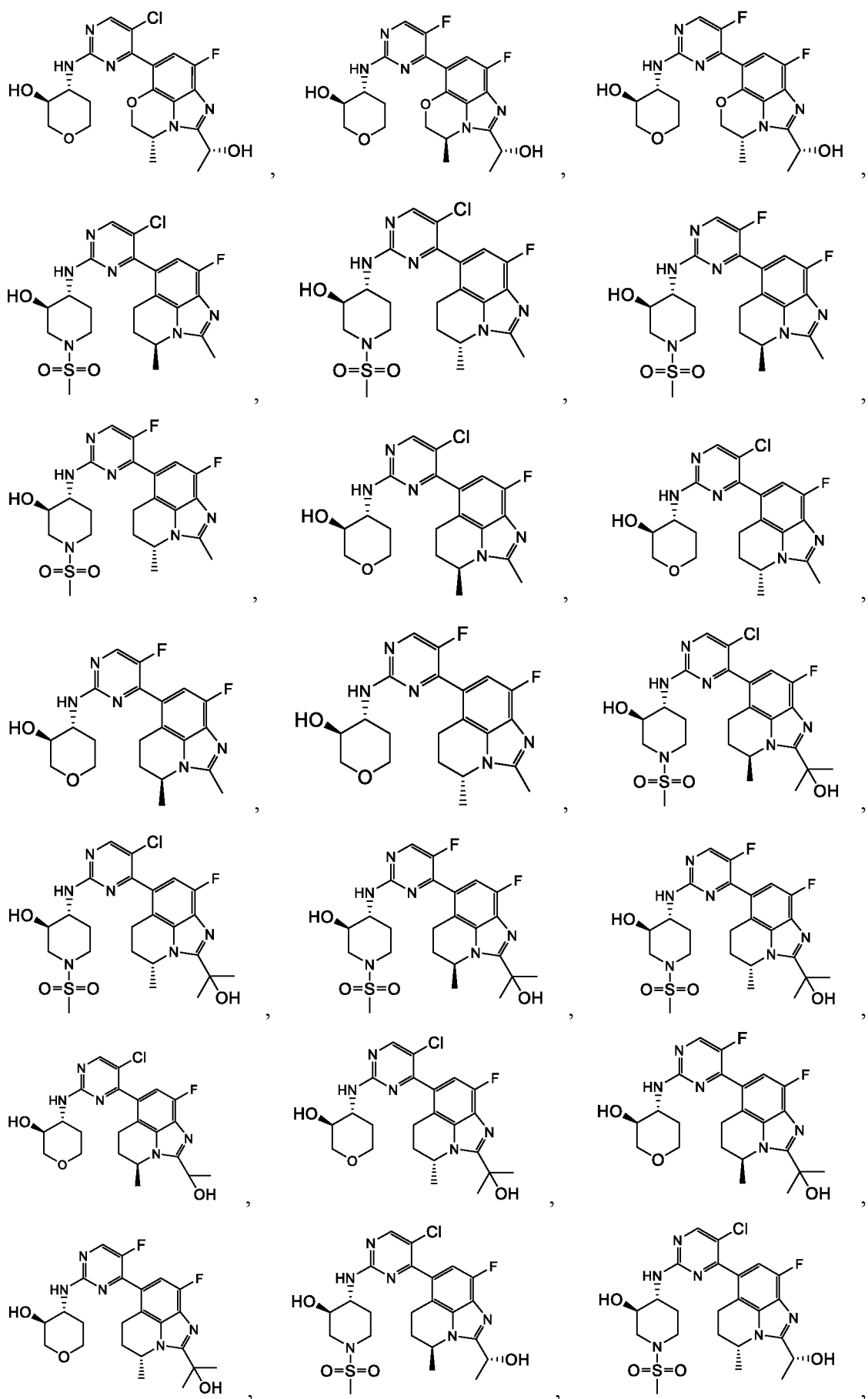
R^3 представляет собой F или Cl;

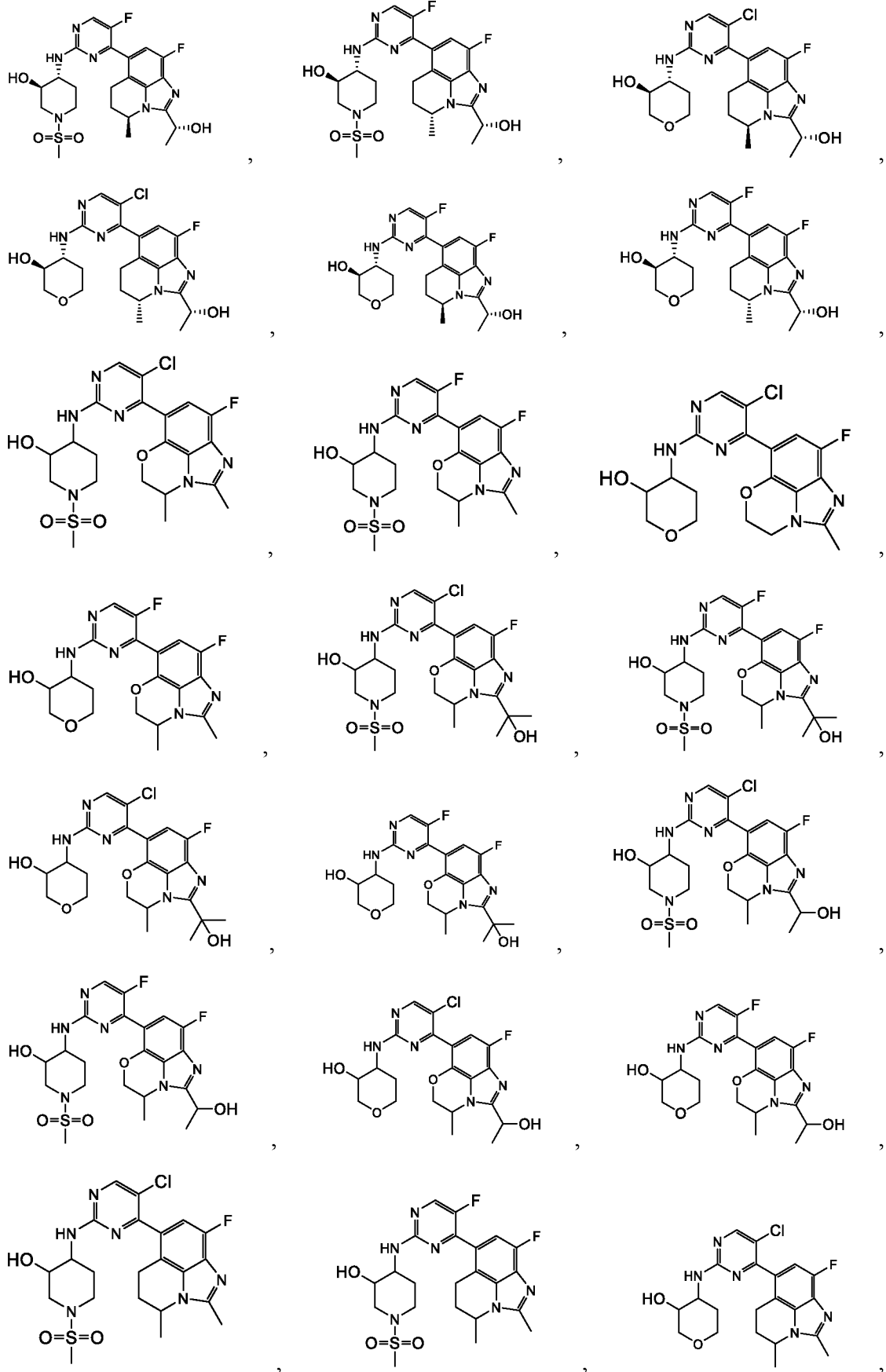
R^4 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила;

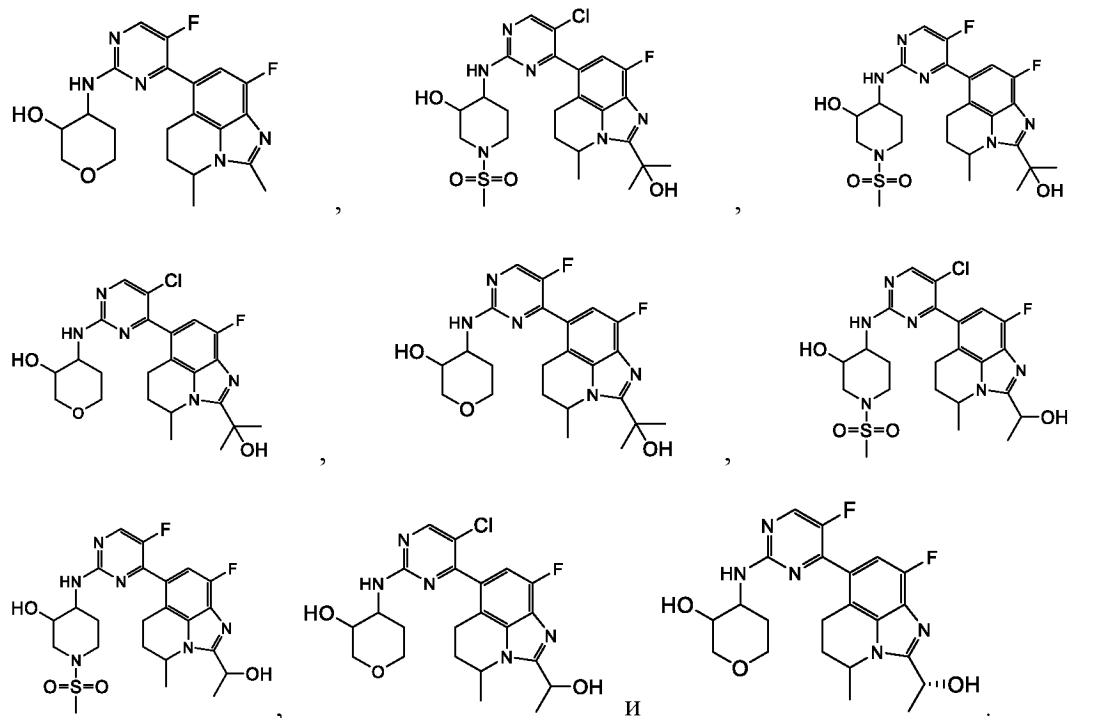
каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила.

16. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, выбранное из группы, состоящей из



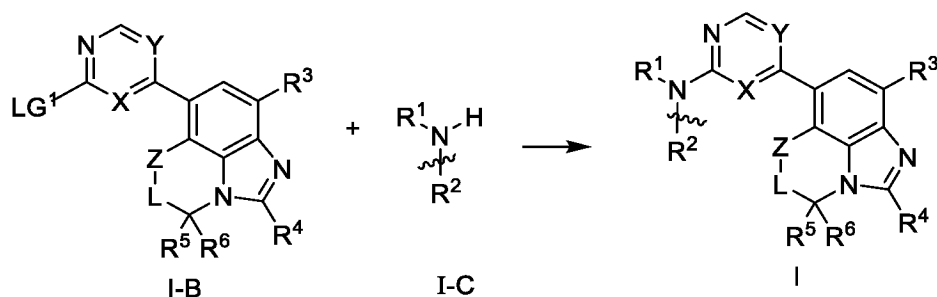






17. Изотопно-замещенная форма соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16, где предпочтительно изотопно-замещенная форма представляет собой дейтерированную форму.

18. Способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16, включающий стадию взаимодействия соединения формулы I-B с соединением формулы I-C с образованием соединения формулы I,



где LG^1 представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из галогена, сульфоната, бороновой кислоты и бората;

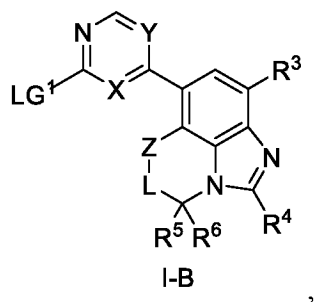
$X, Y, Z, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ и R^6 являются такими, как определено в п. 1.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-16 или изотопно-замещенную форму по п. 17, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16, или изотопно-замещенной формы по п. 17, или фармацевтической композиции по п. 19 для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с циклин-зависимой киназой.

21. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16, или изотопно-замещенной формы по п. 17, или фармацевтической композиции по п. 19 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения рака, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, рака кишечника, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка и рака щитовидной железы.

22. Соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемая соль,



где LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из галогена, сульфоната, бороновой кислоты и бората; X, Y, Z, L, R³,

R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено в п. 1.