



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019132666, 16.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.03.2017 US 62/472,185

(43) Дата публикации заявки: 16.04.2021 Бюл. № 11

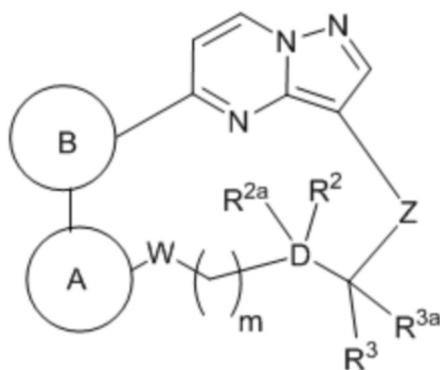
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.10.2019(86) Заявка РСТ:  
US 2018/022833 (16.03.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/170381 (20.09.2018)Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,  
Парамонова Ксения Витальевна(71) Заявитель(и):  
ЭРРЕЙ БИОФАРМА ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ЭНДРИОС, Стивен В. (US),  
БЛЕЙК, Джеймс Ф. (US),  
ХААС, Джулия (US),  
КОЛАКОВСКИ, Габриэль Р. (US)

RU 2019132666 A

## (54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ROS1

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта, имеющего рак, причем указанному субъекту ранее вводили первый ингибитор ROS1, первый ингибитор ALK или первый ингибитор TRK, и причем было определено, что рак имеет одну или более мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 после введения первого ингибитора ROS1, первого ингибитора ALK или первого ингибитора TRK, причем указанный способ включает введение субъекту соединения Формулы I:

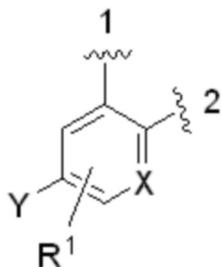


I

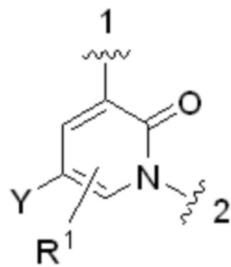
или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты, причем:

RU 2019132666 A

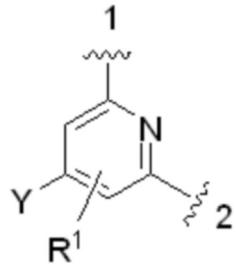
кольцо А выбрано из колец А-1, А-2 и А-3, имеющих структуры:



A-1



A-2



A-3

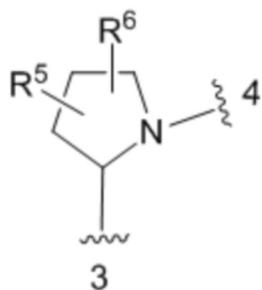
где волнистая линия, обозначенная 1, обозначает точку присоединения кольца А к кольцу В, и волнистая линия, обозначенная 2, обозначает точку присоединения кольца А к W;

X представляет собой N или CH;

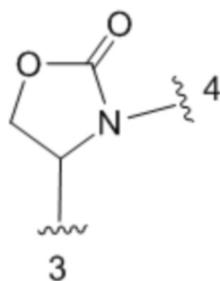
Y представляет собой H или F;

R¹ представляет собой H, (1-3C)алкоокси или галоген;

кольцо В выбрано из колец В-1 и В-2, имеющих структуры:



B-1



B-2

где волнистая линия, обозначенная 3, обозначает точку присоединения к кольцу А, и волнистая линия, обозначенная 4, обозначает точку присоединения к пиразоло[1,5-a]пиридиновому кольцу Формулы I;

W представляет собой O, NH или CH<sub>2</sub>, при этом, если кольцо А представляет собой А-2, то W представляет собой CH<sub>2</sub>;

m равно 0, 1 или 2;

D представляет собой углерод, R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> независимо представляют собой H, F, (1-3 C)алкил или OH (при условии, что и R<sup>2</sup>, и R<sup>2a</sup> не являются оба OH), и R<sup>3</sup> и R<sup>3a</sup> независимо представляют собой H, (1-3 C)алкил или гидрокси(1-3 C)алкил, или

D представляет собой углерод или азот, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> отсутствуют, и R<sup>2a</sup> и R<sup>3a</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома в кольце;

Z представляет собой \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, \*-ONHC(=O)-, \*-NR<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>- или \*-OC(=O)-, где звездочка обозначает точку присоединения Z к углероду, несущему R<sup>3</sup>;

R<sup>4a</sup> представляет собой H, (1-6C)алкил, фтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C алкил) или дигидрокси(2-6C алкил);

R<sup>4b</sup> представляет собой H, (1-6C)алкил, фтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C алкил), дигидрокси(2-6C алкил), (1-6C алкил)C(O)-, (3-6C

RU 2019132666 A

циклоалкил)C(O)-, Ar<sup>1</sup>C(O)-, HOCH<sub>2</sub>C(O)-, (1-6С алкил)сульфонил, (3-6С циклоалкил)сульфонил, Ar<sup>2</sup>(SO<sub>2</sub>)-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>- или (1-6С алкил)NH(CO)-;

Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6С)алкила и (1-6С)алкокси;

Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6С)алкила и (1-6С)алкокси; и

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой Н, галоген, OH, (1-6С)алкил или гидрокси (1-6С)алкил.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что субъекту ранее вводили первый ингибитор ROS1.

3. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что субъекту ранее вводили первый ингибитор ALK.

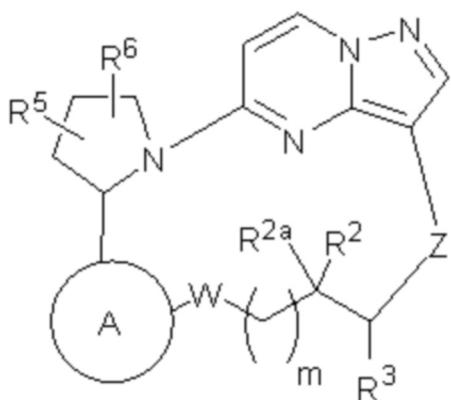
4. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что субъекту ранее вводили первый ингибитор TRK.

5. Способ по любому из пп. 1-4, характеризующийся тем, что одна или более мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 приводят к выработке киназы ROS1, содержащей одну или более замен аминокислот в положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 1186, 1935, 1945, 1946, 1947, 1948, 1951, 1958, 1959, 1961, 1962, 1971, 1974, 1981, 1982, 1986, 1990, 1993, 1994, 2000, 2002, 2004, 2008, 2009, 2010, 2011, 2016, 2019, 2020, 2022, 2026, 2028, 2029, 2030, 2032, 2033, 2035, 2036, 2039, 2040, 2052, 2059, 2060, 2075, 2077, 2078, 2087, 2091, 2092, 2094, 2098, 2099, 2100, 2101, 2106, 2107, 2112, 2113, 2116, 2125, 2127, 2128, 2131, 2134, 2139, 2141, 2142, 2148, 2151, 2154, 2155, 2160, 2165, 2181, 2184, 2201, 2205, 2207, 2209, 2212, 2223 и 2224.

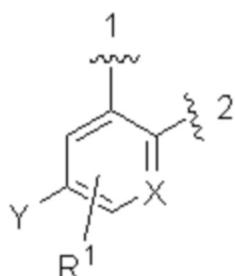
6. Способ по любому из пп. 1-5, характеризующийся тем, что одна или более мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 приводят к выработке киназы ROS1, содержащей одну или более замен аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: S1186F, E1935G, L1945Q, T1946S, L1947R, L1947M, R1948S, L1951R, L1951V, E1958V, V1959E, E1961K, G1962E, G1971E, E1974K, T1981M, L1982F, L1982R, S1986Y, S1986F, E1990G, E1990L, E1993K, F1994L, L2000V, S2002N, F2004L, F2004I, F2004V, F2004C, N2008H, I2009L, L2010M, K2011N, C2016G, N2019D, N2019Y, E2020K, Q2022H, L2026M, L2028M, M2029K, E2030K, G2032R, D2033G, D2033N, L2035I, T2036I, T2036N, R2039G, R2039H, R2039M, R2039N, R2039S, K2040E, K2040Q, T2052S, L2059P, C2060G, F2075C, F2075I, F2075V, H2077P, R2078W, V2087I, D2091N, Y2092N, S2094N, V2098I, K2099N, I2100V, G2101A, A2106P, R2107T, N2112K, D2113N, D2113G, R2116T, R2116K, V2125G, V2125L, W2127G, M2128T, E2131D, E2131K, M2134I, T2139I, T2139S, Q2141H, S2142Y, G2148E, I2151N, I2154M, L2155S, Q2160H, H2165D, E2181D, R2184T, E2201D, R2205I, T2207I, H2209P, Q2212H, Q2212P и N2224K.

7. Способ по любому из пп. 1-6, характеризующийся тем, что одна или более мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 приводят к выработке киназы ROS1, содержащей одну или более замен аминокислот, выбранных из группы, состоящей из L2026M, G2032R и D2033N.

8. Способ по любому из пп. 1-7, характеризующийся тем, что указанное соединение Формулы I имеет формулу



9. Способ по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что кольцо А выбрано из кольца А-1, имеющего структуру:

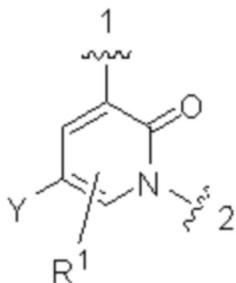


A-1

10. Способ по любому из пп. 1-9, характеризующийся тем, что Х представляет собой CH.

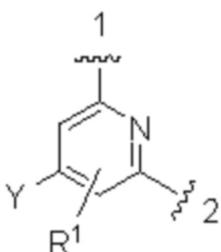
11. Способ по любому из пп. 1-9, характеризующийся тем, что Х представляет собой N.

12. Способ по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что кольцо А выбрано из кольца А-2, имеющего структуру:



A-2

13. Способ по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что кольцо А выбрано из кольца А-3, имеющего структуру:



A-3

14. Способ по любому из пп. 1-13, характеризующийся тем, что Y представляет собой

F

15. Способ по любому из пп. 1-13, характеризующийся тем, что Y представляет собой H.

16. Способ по любому из пп. 1-15, характеризующийся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой H.

17. Способ по любому из пп. 1-16, характеризующийся тем, что W представляет собой O.

18. Способ по любому из пп. 1-16, характеризующийся тем, что W представляет собой CH<sub>2</sub>.

19. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что Z представляет собой \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-.

20. Способ по п. 19, характеризующийся тем, что R<sup>4a</sup> представляет собой водород.

21. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что Z представляет собой \*-OC(=O)-.

22. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что Z представляет собой \*-NR<sup>4b</sup>CH<sub>2</sub>-.

23. Способ по п. 22, характеризующийся тем, что R<sup>4b</sup> выбран из (1-6С алкил)C(O)-, (3-6С циклоалкил)C(O)-, Ar<sup>1</sup>C(O)- и HOCH<sub>2</sub>C(O)-.

24. Способ по п. 23, характеризующийся тем, что R<sup>4b</sup> представляет собой (1-6С алкил)C(O)-.

25. Способ по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляет собой водород.

26. Способ по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляет собой фтор.

27. Способ по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой водород, и R<sup>2a</sup> представляет собой OH.

28. Способ по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой водород, и R<sup>2a</sup> представляет собой метил, или каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляет собой метил.

29. Способ по любому из пп. 1-28, характеризующийся тем, что R<sup>5</sup> представляет собой водород, и R<sup>6</sup> представляет собой H, F, OH, метил, этил, HOCH<sub>2</sub>- или HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

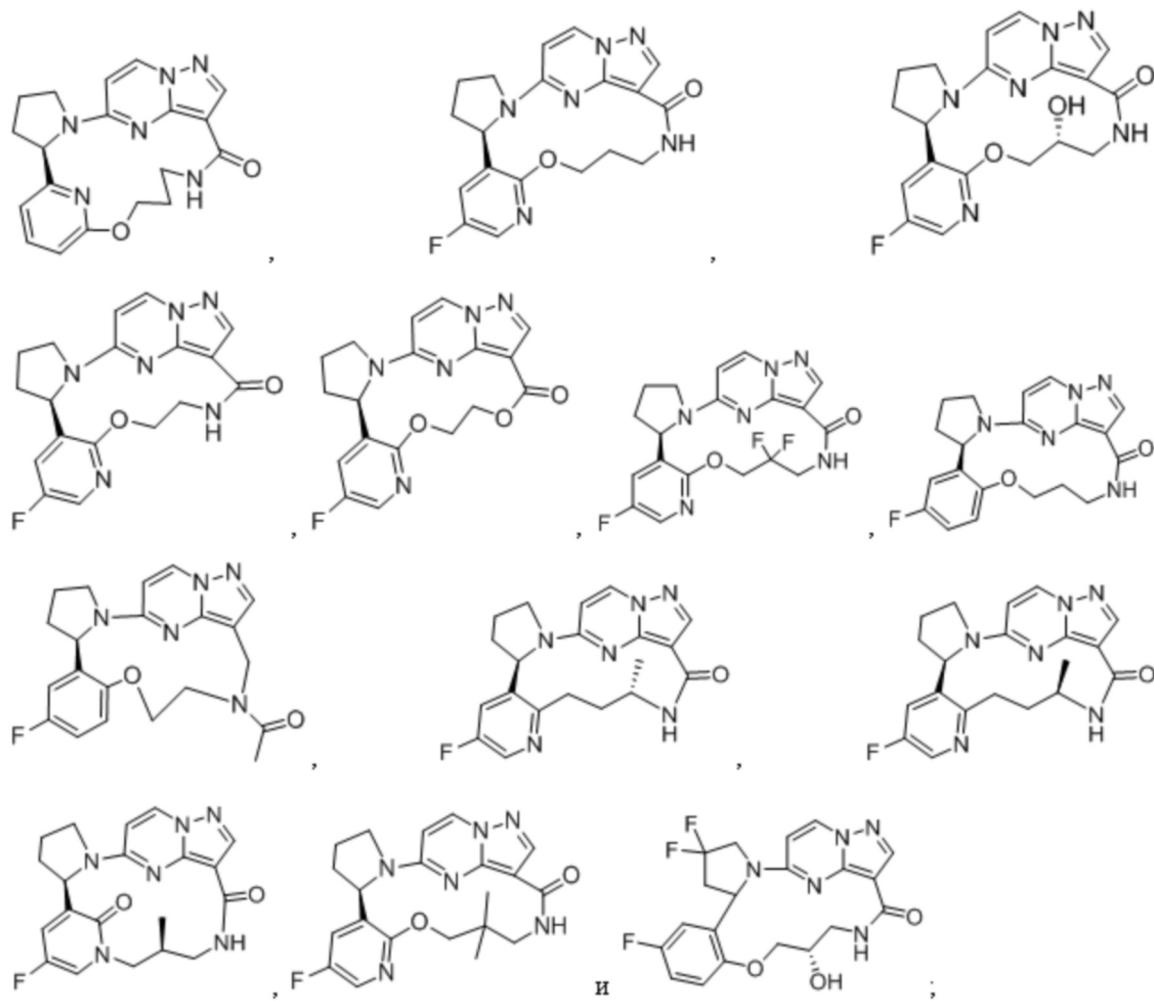
30. Способ по любому из пп. 1-29, характеризующийся тем, что R<sup>6</sup> представляет собой H.

31. Способ по любому из пп. 1-30, характеризующийся тем, что m равно 0.

32. Способ по любому из пп. 1-30, характеризующийся тем, что m равно 1.

33. Способ по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что соединение Формулы I выбрано из группы, состоящей из:

R U 2019132666 A



или их фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

A  
R U 2019132666 A