



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129328** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**C07D 487/04** (2006.01)

A61P 35/00

A61K 31/496 (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61K 31/4709** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

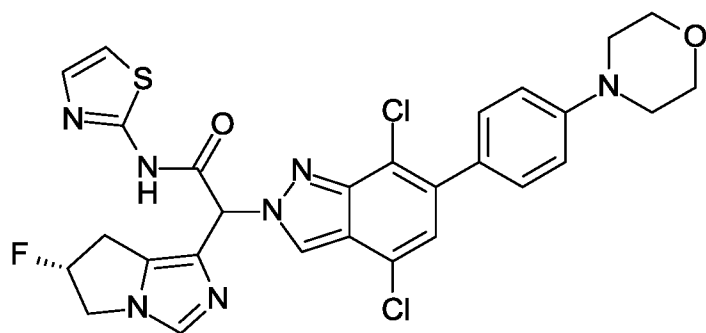
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: a 2021 07497	(72) Винахідник(и): Доленте Козімо (CH), Гьорглер Аннік (CH), Хьюінгс Девід (CH), Ешке Георг (CH), Кун Бернд (CH), Нейджел Івонн Еліс (CH), Обст Зандер Ульріке (CH), Річчі Антоніо (CH), Рюхер Даніель (CH), Стейнер Сандра (CH)
(22) Дата подання заявки: 19.06.2020	(73) Володілець (володільці): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ , Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 20.03.2025	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19181754.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2018/115218 A1, 28.06.2018 WO 2018/220149 A1, 06.12.2018 Overcoming EGFR T790M and C797S resistance with mutantselective allosteric inhibitors / Y. JIA et al. // Nature. 2016. Vol. 534(7605). P. 129–132
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.06.2019	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 23.03.2022, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 19.03.2025, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2020/067076, 19.06.2020	

(54) ІНГІБІТОР EGFR ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки формули (I), яка містить тiazольне кільце, індазольне кільце та 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-c]імідазольну кільцеву систему, до фармацевтичних композицій, що її містять, та її медичного застосування для лікування раку, зокрема недрібноклітинного раку легень

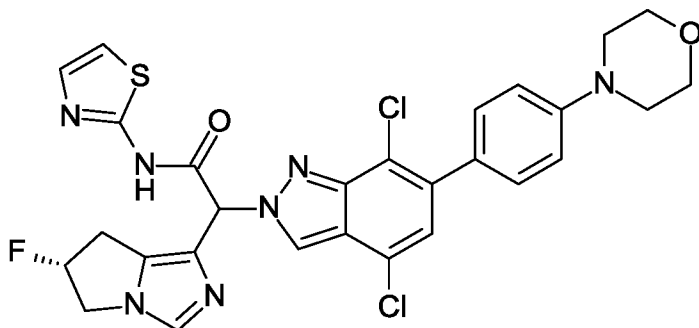
UA 129328 C2



(I).

У цьому винаході запропоновано сполуку, яка є селективним алостеричними інгібітором EGFR, що містить мутації T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S, її виготовлення, фармацевтичні композиції, що містять її, та її застосування як терапевтично активної речовини.

5 У цьому винаході запропоновано нову сполуку формули (I)



(I)

або фармацевтично прийнятні солі.

10 Рецепторні тирозинкінази сімейства HER є медіаторами клітинного росту, диференціювання та виживання. Це сімейство рецепторів нараховує чотири відмінні представники, а саме рецептор епідермального фактора росту (EGFR, ErbB1 або HER1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) і HER4 (ErbB4). Після зв'язування ліганду рецептори утворюють гомо- і гетеродимери, а подальша активація характерної активності тирозинкінази зумовлює автофосфорилування
15 рецепторів і активацію наступних сигнальних молекул (Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2): 127-37). Порушення регуляції EGFR за рахунок надекспресії або мутації було пов'язане з багатьма типами раку людини, включаючи колоректальний рак, рак підшлункової залози, гліоми, рак голови та шиї та легені, зокрема недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), і за цей час було розроблено декілька агентів, націлених на EGFR (Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174). Ерлотиніб (Тарцева®), оборотний інгібітор тирозинкінази EGFR, було схвалено у багатьох країнах для лікування рецидивного НДРЛ.

Вражаючи активність інгібіторів тирозинкінази EGFR як окремих агентів спостерігають у підгрупі пацієнтів із НДРЛ, у пухлинах яких є присутніми соматичні мутації кіназного домену, тоді як клінічна користь для пацієнтів із EGFR дикого типу є сильно зменшеною (Paez, J. et al. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY 304, 1497-1500). Найбільш поширеними соматичними мутаціями EGFR є делеції в екзоні 19 із найбільшим превалюванням мутації дельта 746-750 і амінокислотні заміни в екзоні 21 із мутацією L858R, що найчастіше зустрічається (Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3): 169-81).

Часто виникає резистентність до лікування, зазвичай унаслідок вторинної мутації T790M в АТФ-сайті рецептора. Деякі розроблені селективні до мутацій необоротні інгібітори є високоактивними проти мутанта T790M, але їх ефективність може бути зменшено за рахунок придбаної мутації C797S, тобто залишку цистеїну, з яким вони утворюють ключовий ковалентний зв'язок (Thress, K. S. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat. Med. 21, 560-562 (2015)). У роботі Wang додатково повідомлялося, що мутація C797S є основним механізмом резистентності до націлених на T790M інгібіторів EGFR (Wang et al. EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, J Hematol Oncol. 2016; 9: 59). Додаткові мутації, які викликають резистентність до осимертинібу, описані у Yang, наприклад L718Q (Yang et al, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, Clinical Cancer Research, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). У Lu et al. (Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, Med Res Rev 2018; 1-32) наведено оглядову статтю щодо націлювання на мутації резистентності EGFR^{L858R/T790M} і EGFR^{L858R/T790M/C797S} у разі лікування НДРЛ.

Оскільки найбільш доступні інгібітори тирозинкінази EGFR націлені на АТФ-сайт кінази, існує потреба в нових терапевтичних агентах, які діють іншим чином, наприклад, за рахунок націлювання на резистентні до лікарських засобів мутантні варіанти EGFR.

Останні дослідження дозволяють припустити, що націлювання на алостеричні сайти дозволить отримати селективні до мутантів інгібітори (Jia et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, Nature 534, 129-132).

Існує потреба в створенні селективних молекул, які специфічно інгібують EGFR, що містить мутації T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S, зокрема EGFR, що містить мутації T790M і C797S, застосовні для терапевтичного та/або профілактичного лікування раку.

У WO2009158369 описано деякі гетероциклічні антибактеріальні агенти. У WO2016183534 описано деякі гетероциклічні сполуки, придатні як інгібітори EBNA1. У WO2011128279 описано деякі гетероциклічні сполуки, придатні як модулятори mGluR5.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних основ або вільних кислот і які не є біологічно або іншим чином небажаними. Ці солі утворюються з неорганічними кислотами, такими як хлоридна кислота, бромідна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота тощо, зокрема хлоридна кислота, та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малоновна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн тощо. Окрім того, ці солі можна отримувати шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічної основи, включають, але не обмежені цим, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію тощо. Солі, отримані з органічних основ, включають, але не обмежені цим, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, зокрема заміщених амінів, що зустрічаються у природі, циклічних амінів й основних іонообмінних смол, наприклад ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, тріетиламіну, трипропіламіну, етаноламіну, лізину, аргініну, N-етилпіперидину, піперидину, поліімінних смол тощо. Конкретні фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) являють собою солі хлоридної кислоти, солі метансульфонової кислоти та солі лимонної кислоти.

Скорочення мкМ означає мікромолярний і є еквівалентом символу μM .

Скорочення мкл означає мікролітр і є еквівалентом символу μL .

Скорочення мкг означає мікрограм і є еквівалентом символу μg .

Сполука формули (I) може містити декілька асиметричних центрів та може знаходитися у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, наприклад рацематів, оптично чистих діастереомерів, сумішей діастереомерів, діастереомерних рацематів або сумішей діастереомерних рацематів.

Відповідно до правила Кана - Інгольда - Прелога асиметричний атом карбону може знаходитися в «R»- або «S»-конфігурації.

Також один варіант здійснення цього винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки відповідно до формули (I) й її фармацевтично прийнятних солей, конкретніше - до описаної в цьому документі сполуки відповідно до формули (I).

Способи отримання описаної в цьому документі сполуки формули (I) також є предметом винаходу.

Зрозуміло, що сполуку загальної формули I у цьому винаході може бути дериватизовано у функціональних групах, щоб отримати похідні, які здатні до зворотного перетворення на початкову сполуку *in vivo*.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як терапевтично активної речовини.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні раку, зокрема недрібноклітинного раку легені.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні недрібноклітинного раку легені.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування раку, зокрема недрібноклітинного раку легені.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить описану в цьому документі сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Певний варіант здійснення винаходу відноситься до способу терапевтичного та/або профілактичного лікування раку, зокрема недрібноклітинного раку легені, шляхом введення пацієнту описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

5 Певний варіант винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як лікарського засобу в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні пацієнта з мутаціями, що активують EGFR, який має рак, зокрема недрібноклітинний рак легені, яке включає визначення статусу мутацій, що активують EGFR, у вказаного пацієнта, а потім введення вказаному пацієнту описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

10 Певний варіант винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як лікарського засобу в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні пацієнта з мутаціями EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R і/або L858R/C797S, який має рак, зокрема недрібноклітинний рак легені, яке включає визначення статусу мутацій, що активують EGFR, у вказаного пацієнта, а потім введення вказаному пацієнту описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

15 Певний варіант винаходу відноситься до описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як лікарського засобу в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні пацієнта з мутаціями, що активують EGFR, за визначенням за допомогою тесту для визначення мутацій cobas® EGFR Mutation Test v2, який має рак, зокрема недрібноклітинний рак легені, яке включає визначення статусу мутацій, що активують EGFR, у вказаного пацієнта, а потім введення вказаному пацієнту описаної в цьому документі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

20 Окрім того, в тих випадках, коли це доцільно, цей винахід включає усі замісники сполуки формули I в їх відповідній дейтерованій формі.

25 Сполука формули I може містити один або більше асиметричних центрів, а отже, може існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і окремих діастереомерів. Залежно від природи різних замісників у молекулі можуть існувати додаткові асиметричні центри. Кожен такий асиметричний центр незалежно даватиме два оптичні ізомери, і передбачається, що усі можливі оптичні ізомери та діастереомери в суміші, а також чисті або частково очищені сполуки є включеними в цей винахід. Передбачається, що цей винахід охоплює всі такі ізомерні форми запропонованої сполуки. Незалежний синтез цих діастереомерів або їх хроматографічне розділення можна здійснювати, як відомо в цій галузі техніки, шляхом відповідної модифікації методології, описаної в цьому документі. Їх абсолютну стереохімію можна визначати за допомогою рентгеноструктурної кристалографії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних сполук, які, за необхідності, є дериватизованими реагентом, що містить асиметричний центр із відомою абсолютною конфігурацією. За необхідності, рацемічні суміші сполук можна розділяти так, щоб виділити окремі енантіомери. Розділення можна здійснювати способами, добре відомими в цій галузі техніки, наприклад шляхом сполучення рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою з утворенням діастереомерної суміші, з подальшим розділенням окремих діастереомерів стандартними способами, такими як фракційна кристалізація або хроматографія.

30 У варіантах здійснення, в яких запропоновані оптично чисті енантіомери, вираз «оптично чистий енантіомер» означає, що сполука містить > 90 % необхідного ізомеру за масою, зокрема > 95 % необхідного ізомеру за масою або, конкретніше > 99 % необхідного ізомеру за масою, при цьому вказаний відсотковий вміст наведено з урахуванням загальної маси ізомеру(-ів) сполуки. Хіральну чисту або хіральну збагачену сполуку можна отримувати за допомогою хірального-селективного синтезу або за допомогою розділення енантіомерів. Розділення енантіомерів можна проводити для кінцевого продукту або, в альтернативному варіанті, для відповідної проміжної сполуки.

Також в одному варіанті здійснення цього винаходу запропоновано описану в цьому документі сполуку формули (I), виготовлену відповідно до будь-якого з описаних способів.

Аналітичні процедури

55 Аналіз ГФВР фосфо-EGFR TMLRCS (клітинний)

Лінії клітин і середовища

Лінію клітин BaF3-TMLRCS було отримано від Crownbio (Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Клітини підтримували за 37 °C, 5 % CO₂ у RPMI ATCC (Gibco 31870) + 2 мМ глутаміну + 0,5 мкг/мл пуроміцину, доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (ФБС) (Gibco).

60 Протокол

Клітини переносили, як вказано вище, в мікротитрувальний планшет Greiner Bio-One № 784-08 за 20000 клітин/лунка в 12,5 мкл середовища для росту/лунка після попереднього додавання в планшети 12,5 нл ДМСО-розчинів призначених для дослідження сполук (доза - відповідь) або лише ДМСО. Після центрифугування планшетів за 300хg упродовж 30 секунд клітини інкубували впродовж 4 годин за 37 °C, 5 % CO₂ і вологості 95 %. Клітин лізували шляхом додавання в суміш сполуки 4 мкл/лунка доповненого лізисного буфера (Cis-bio, набір для ГФВР фосфо-EGFR, 64EG1PEH) із подальшою інкубацією впродовж 30 хв. за кімнатної температури зі струшуванням (400 об./хв.). Потім планшети заморожували та зберігали впродовж ночі за -80 °C. Наступного дня після розморожування планшетів у кожному лунку додавали по 4 мкл суміші розчинів антитіла до фосфо-EGFR криптата та антитіла до фосфо-EGFR-d2, приготованих у буфері для виявлення від постачальника. Потім закриті кришками планшети інкубували впродовж 4 год. за кімнатної температури перед прочитуванням емісії флуоресценції на 616 і 665 нм із використанням рідера Envision (Perkin Elmer). Дані аналізували вказаним вище чином із використанням нормалізованого відношення сигналів на 665 і 616, помноженого на 10000.

Результати наведені в таблиці 1.

Приклад	IC ₅₀ (-baF3) мкМ
1	0,005

Сполуку формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби (наприклад, у формі фармацевтичних препаратів). Фармацевтичні препарати можна вводити всередину, наприклад, перорально (наприклад, у формі таблеток, укріплених оболонкою таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій), назально (наприклад, у формі назальних спреїв), ректально (наприклад, у формі супозиторіїв) або місцево через очі (наприклад, у формі розчинів, мазей, гелів або водорозчинних полімерних вкладок). При цьому введення також можна здійснювати парентерально, наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньоочно (наприклад, у формі стерильних ін'єкційних розчинів).

Сполуку формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі можна обробляти фармацевтично інертними, неорганічними або органічними ад'ювантами для виробництва таблеток, укріплених оболонкою таблеток, драже, твердих желатинових капсул, ін'єкційних розчинів або препаратів для місцевого застосування. Як такі ад'юванти для таблеток, драже та твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо.

Відповідними ад'ювантами для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді речовини та рідкі полііоли тощо.

Відповідними ад'ювантами для виготовлення розчинів та сиропів є, наприклад, вода, полііоли, сахароза, інвертований цукор, глюкоза тощо.

Відповідними ад'ювантами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, полііоли, гліцерин, рослинні олії тощо.

Відповідними ад'ювантами для супозиторіїв є, наприклад, природні або гідроґенізовані олії, воски, жири, напівтверді або рідкі полііоли тощо.

Відповідними ад'ювантами для місцевих препаратів для очей є, наприклад, циклодекстрини, маніт або багато інших носіїв та ексципієнтів, відомих у цій галузі техніки.

Окрім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, речовини, що підвищують в'язкість, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буферні агенти, маскувальні агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично корисні речовини.

Дозування можна варіювати в широкому діапазоні та, зазвичай, його слід підбирати залежно від індивідуальних вимог у кожному конкретному випадку. Загалом, у разі перорального введення добова доза становить від приблизно 0,1 мг до 20 мг на кг маси тіла, переважно від приблизно 0,5 мг до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на людину), переважно є розділеною на 1-3 окремі дози, які можуть становити, наприклад, однакові кількості, якщо це доречно. У разі місцевого введення препарат може містити від 0,001 % до 15 % за масою лікарського засобу, а необхідну дозу, яка може складати від 0,1 до 25 мг, можна вводити один раз у день або в тиждень, або у вигляді декількох доз (від 2 до 4) у день, або у вигляді декількох доз у тиждень. При цьому слід розуміти, що у разі відповідного показання верхню або нижню межу, наведену в цьому документі, може бути перевищено.

Одержання фармацевтичних композицій, що містять сполуку за винаходом:

Таблетки на основі наведеної нижче композиції виготовляють традиційним чином:
Таблетки на основі наведеної нижче композиції виготовляють традиційним чином:

Інгредієнт	мг/таблетка			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Безводна лактоза ДТГ	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Стеарат магнію	1	1	1	1
Всього	167	167	167	831

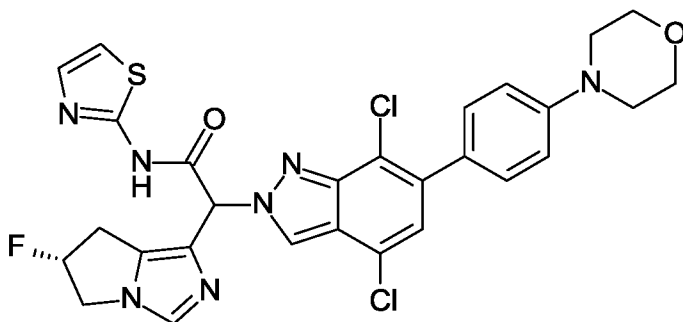
- 5 Процедура виготовлення
1. Змішати інгредієнти 1, 2, 3 і 4 і гранулювати з очищеною водою.
 2. Висушити гранули за 50 °С.
 3. Пропустити гранули через відповідне обладнання для помелу.
 4. Додати інгредієнт 5 і перемішувати протягом трьох хвилин; спресувати на відповідному
- 10 пресі.
- Капсули на основі наведеної нижче композиції виготовляють таким чином:

Інгредієнт	мг/капсула			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Гідролактоза	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Стеарат магнію	1	2	2	5
Всього	200	200	300	600

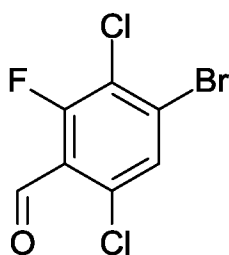
- 15 Процедура виготовлення
1. Змішати інгредієнти 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30 хвилин.
 2. Додати інгредієнти 4 і 5 та змішувати протягом 3 хвилин.
 3. Наповнити відповідні капсули.
- Сполуку формули I, лактозу та кукурудзяний крохмаль спочатку змішують у змішувачі, а потім у подрібнювальній машині. Суміш повертають у змішувач; додають туди тальк і
- 20 перемішують. Машина наповнює сумішшю відповідні капсули, наприклад, тверді желатинові капсули.
- Ін'єкційні розчини на основі наведеної нижче композиції виготовляють таким чином:

Інгредієнт	мг/ін'єкційний розчин
Сполука формули I	3
Поліетиленгліколь 400	150
оцтова кислота	за необхідності до pH 5,0
вода для ін'єкційних розчинів	до 1,0 мл

- 25 Далі цей винахід проілюстровано прикладами, які не мають обмежувального характеру.
- Якщо препаративні приклади є одержаними у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можна одержати методами, описаними в цьому документі, або методами, відомими фахівцям у цій галузі техніки, такими як наприклад хіральна хроматографія або кристалізація.
- Приклад 1
- 30 2-[4,7-дихлор-6-(4-морфолінофеніл)індазол-2-іл]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-c]імідазол-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід



Крок 1: 4-бром-3,6-дихлор-2-фторбензальдегід

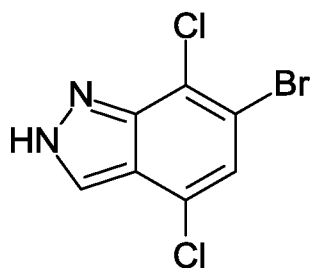


5

Розчин 1-бром-2,5-дихлор-3-фторбензолу (9,41 г, 38,6 ммоль) у тетрагідрофурані (70 мл) охолоджували на бані з сухим льодом/ацетоном. Додавали ДАЛ, 2 моль/л у ТГФ (21,2 мл, 42,5 ммоль, 1,1 екв.), і перемішували суміш за -75 °С упродовж 20 хвилин. По краплях додавали N,N-диметилформамід (2,82 г, 3,0 мл, 38,6 ммоль, 1 екв.) і перемішували впродовж 1 години. Додавали розчин оцтової кислоти в етері (1:1, 10 мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Додавали воду й екстрагували суміш етилацетатом. Органічні шари промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Цю сполуку використовували на наступному кроці без додаткового очищення.

15

Крок 2: 6-бром-4,7-дихлор-1H-індазол



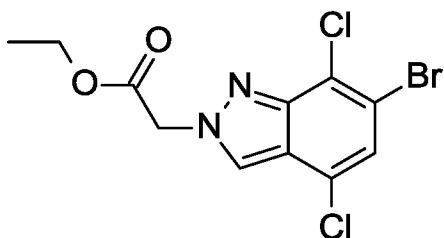
20

У розчин 4-бром-3,6-дихлор-2-фторбензальдегіду (приклад 1, крок 1) (10,5 г, 38,6 ммоль) у діоксані (50 мл) додавали гідрат гідразину (3,86 г, 3,78 мл, 77,2 ммоль, 2,0 екв.). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 3 днів. Додавали гідрат гідразину (386 мг, 0,38 мл, 7,72 ммоль, 0,2 екв.) і нагрівали суміш до 70 °С упродовж 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду, а тверду речовину, що випала в осад, збирали шляхом фільтрації. До твердої речовини додавали невелику кількість ацетонітрилу та перемішували впродовж 2 годин. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю ацетонітрилу та сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7,8 г, вихід 76 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. м/з 267,0/269,0, [M+H]⁺, ІЕР поз., ізотопи Br.

25

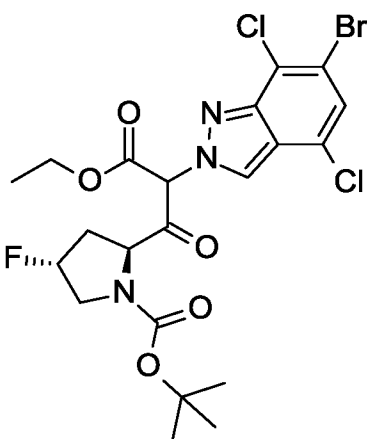
Крок 3: Етил 2-(6-бром-4,7-дихлоріндазол-2-іл)ацетат

30



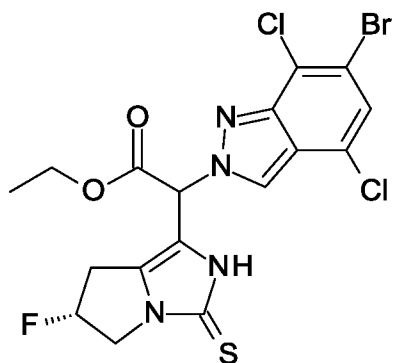
У розчин 6-бром-4,7-дихлор-1H-індазолу (приклад 1, крок 2) (7,84 г, 29,5 ммоль, екв.: 1) у N,N-диметилацетаміді (11,5 мл) додавали етил 2-бромацетат (9,85 г, 6,53 мл, 59 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин за 100 °С. Додавали лід, а тверду речовину, що випала в осад, збирали шляхом фільтрації та промивали водою. Цю сполуку кристалізували з киплячого етанолу. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю етанолу та сушили з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,5 г, вихід 70 %). м/з 353,0, 355,0, [M+H]⁺, ІЕР поз., ізотопи Br.

Крок 4: трет-бутил (2S,4R)-2-[2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-3-етокси-3-оксопропанойл]-4-фторпіролідін-1-карбоксилат



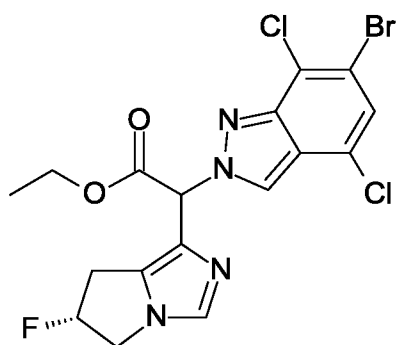
Розчин (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (2,34 г, 10 ммоль, 1,55 екв.) у тетрагідрофурані (11 мл) охолоджували на крижаній бані. Додавали карбонілдіімідазол (1,63 г, 10 ммоль, 1,55 екв.). Охолоджувальну баню прибирали та перемішували суміш упродовж 3 годин із одержанням розчину А. Розчин етил 2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)ацетату (приклад 1, крок 3) (2,28 г, 6,5 ммоль) у тетрагідрофурані (11 мл) охолоджували до -70 °С. По краплях додавали ДАЛ, 2 моль/л у тетрагідрофурані (5,0 мл, 10 ммоль, 1,55 екв.), упродовж 5 хв. Суміш перемішували впродовж 30 хвилин за -70 °С. По краплях додавали розчин А упродовж 5 хвилин. Суміш залишали на ніч нагріватися до кімнатної температури на охолоджувальній бані. Після додавання насиченого водного розчину NH₄Cl суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою, об'єднували, сушили над сульфатом натрію та концентрували до сухості з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (кількісний вихід), яку використовували на наступному кроці без додаткового очищення. м/з 566,1/568,1, [M+H]⁺, ІЕР поз., ізотопи Br.

Крок 5: Етил 2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-2-[(6R)-6-фтор-3-тіоксо-2,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетат



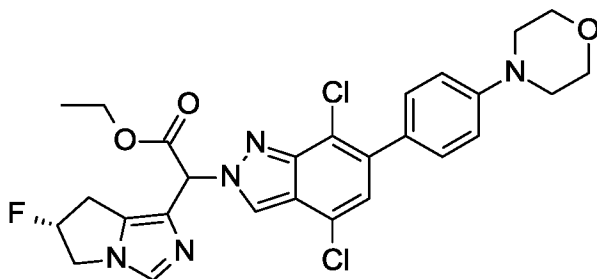
Розчин трет-бутил (2S,4R)-2-[2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-3-етокси-3-оксопропанойл]-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (приклад 1, крок 4) (4,23 г, 6,41 ммоль) у 4 М НСl у діоксані (11
5 мл) перемішували впродовж 1 години за кімнатної температури. Суміш концентрували до сухості. Залишок розчиняли в етанолі (37 мл), додавали тіоціанат калію (829 мг, 8,53 ммоль, 1,33 екв.) і 1 М НСl в етанолі (12,8 мл) і перемішували впродовж 40 годин за кімнатної температури. Додавали воду й екстрагували суміш етилацетатом. Органічні шари промивали водою, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та сушили з одержанням неочищеної
10 вказаної в заголовку сполуки (2,5 г, вихід 76 %), яку використовували на наступному кроці без додаткового очищення. м/з 509,0/511,0, [M+H]⁺, ІЕР поз., ізотопи Br.

Крок 6: Етил 2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетат



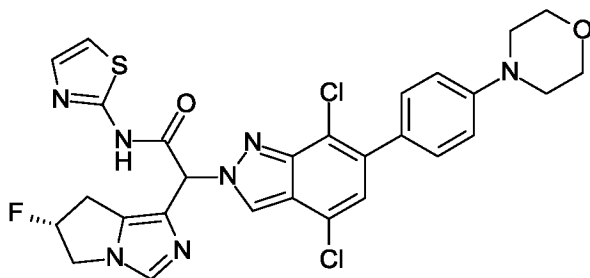
Розчин етил 2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-2-[(6R)-6-фтор-3-тіоксо-2,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетату (приклад 1, крок 5) (1,46 г, 2,88 ммоль) в оцтовій
20 кислоті (10 мл) охолоджували до 10 °С. По краплях додавали 35 % перекис водню (1,12 г, 1,01 мл, 11,5 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години за кімнатної температури. Надлишок перекису водню видаляли шляхом додавання насиченого розчину сульфїту натрію. Після додавання деякої кількості води (достатньої для розчинення усіх солей) й етилацетату суміш доводили до рН 9 шляхом обережного додавання твердого карбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою, сушили над
25 сульфатом натрію та концентрували. Продукт очищували за допомогою хроматографії (SiO₂, 0-100 % етилацетату в гептані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,81 г, вихід 58 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. м/з 475,0/477,0, [M+H]⁺, ІЕР поз., ізотопи Br.

Крок 7: Етил 2-[4,7-дихлор-6-(4-морфолінофеніл)індазол-2-іл]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетат



Етил 2-(6-бром-4,7-дихлор-індазол-2-іл)-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетат (приклад 1, крок 6) (100 мг, 0,21 ммоль), (4-морфолінофеніл)боронову кислоту (130 мг, 0,63 ммоль, 3 екв.) і карбонат цезію (205 мг, 0,63 ммоль, 3 екв.) змішували з толуолом (3,0 мл), дегазували шляхом барботування через суміш аргону з одночасною ультразвуковою обробкою. Додавали [1,1'-бі(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (15 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.) і перемішували суміш упродовж 30 хвилин за 110 °С у герметично закритій пробірці. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом, промивали напівконцентрованим розчином карбонату натрію, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений матеріал очищували за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, від 0 % до 40 % метанолу в етилацетаті) з одержанням указаної в заголовку сполуки (82 мг, вихід 69 %) у вигляді світло-коричневої аморфної твердої речовини. м/з 558,4, [M+H]⁺, ІЕР, поз.

Крок 8: 2-[4,7-дихлор-6-(4-морфолінофеніл)індазол-2-іл]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-с]імідазол-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід

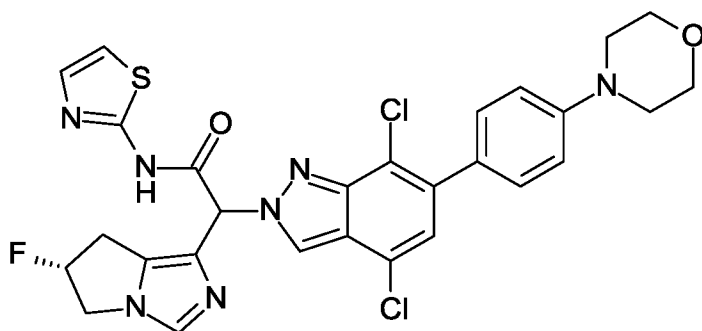


У розчин етил 2-[4,7-дихлор-6-(4-морфолінофеніл)індазол-2-іл]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-с]імідазол-1-іл]ацетату (приклад 1, крок 7) (40 мг, 0,071 ммоль) у тетрагідрофурані (1,1 мл) додавали 1 М LiOH (101 мкл, 0,10 ммоль, 1,5 екв.) і воду (400 мкл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин за кімнатної температури. Суміш концентрували та сушили. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (1,1 мл). Після додавання тіазол-2-аміну (9 мг, 0,086 ммоль, 1,2 екв.), НАТУ (33 мг, 0,086 ммоль, 1,2 екв.) і основи Хуніга (28 мг, 0,037 мл, 0,21 ммоль, 3 екв.) суміш перемішували впродовж 1 години за кімнатної температури. Додавали воду й екстрагували суміш етилацетатом. Органічні шари об'єднували, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищували за допомогою флеш-хроматографії (SiO₂, від 0 % до 40 % метанолу в етилацетаті) з одержанням указаної в заголовку сполуки (22 мг, вихід 50 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. м/з 612,4, [M+H]⁺, ІЕР, поз.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)

5

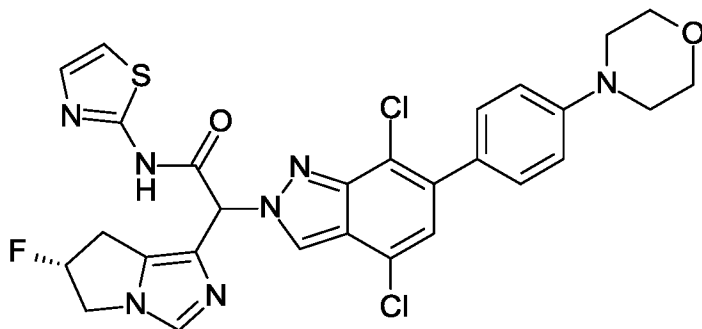


(I)

або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де сполука являє собою

10



3. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2 для застосування як терапевтично активної речовини.

4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1 або 2 і терапевтично інертний носій.

15

5. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 2 для застосування в лікуванні або профілактиці раку.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-2 для застосування в лікуванні або профілактиці недрібноклітинного раку легені.

7. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-2 або фармацевтично прийнятної солі для лікування або профілактики раку.

20

8. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-2 або фармацевтично прийнятної солі для лікування або профілактики недрібноклітинного раку легені.

9. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-2 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики раку.

25

10. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-2 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики недрібноклітинного раку легені.

11. Спосіб лікування раку, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-2.

30

12. Спосіб лікування недрібноклітинного раку легені, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-2.