

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201391114 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2013.12.30

(51) Int. Cl. A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2012.02.02

(54) СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ALK-ИНГИБИТОРОВ

(31) 61/438,878

(32) 2011.02.02

(33) US

(86) PCT/US2012/023669

(87) WO 2012/106540 2012.08.09

(71) Заявитель:

АйАрЭм ЭлЭлСи (ВМ)

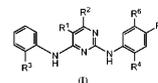
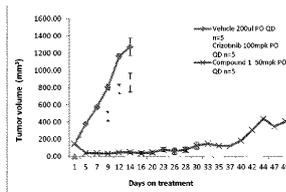
(72) Изобретатель:

Ли Наньсинь, Харрис Дженнифер Л.,
МакНамара Питер, Сунь Фансянь
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены способы использования соединений формулы I для лечения опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких (NSCLC), необязательно устойчивого к кризотинибу; где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ описаны выше.



A1

201391114

201391114

A1

СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ALK-ИНГИБИТОРОВПерекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет заявки 61/438878, поданной 2 февраля 2011 г., которая настоящим включается в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области использования ALK-ингибиторов в качестве лекарственных препаратов.

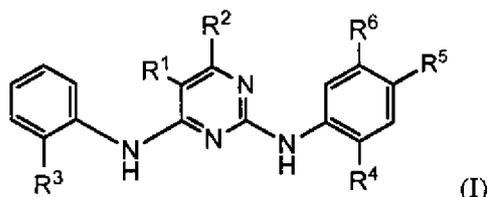
Предшествующий уровень техники

В западных странах рак легких остается ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний. (Jemal et al., SA Cancer J. Clin. 56, 106-130 (2006)). Пациентов с немелкоклеточным раком легких (NSCLC), число которых составляет ~80% от общего числа больных раком легких, часто диагностируют на поздних стадиях болезни. Учитывая, что современные химиотерапии лишь в незначительной степени улучшают исход таких пациентов, их средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет меньше одного года (Schiller et al., N. Engl. J. Med. 346, 92-98 (2002)). Поэтому постоянно требуются новые терапевтические препараты для пациентов с раком легких. В ходе клинических исследований ингибитор с-MET/ALK-киназы кризотиниб продемонстрировал значимую активность у пациентов с EML4-ALK. Однако также отмечался рецидив (или вторичная резистентность). Таким образом, до сих пор востребованы лекарственные препараты для пациентов несущих слияние EML4-ALK.

Описание изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения и фармацевтические композиции для лечения опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких (NSCLC).

В одном из аспектов, в изобретении предложен способ лечения опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких, необязательно устойчивого к кризотинибу, включающий в себя введение в клетку или индивидууму соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H; или

где R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^3 представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксильные группы;

R^5 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом;

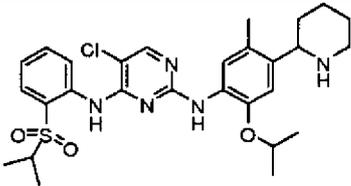
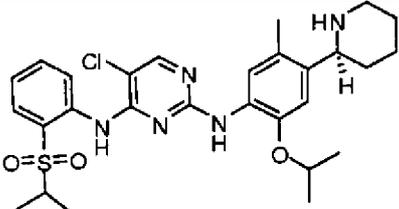
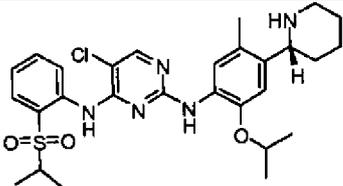
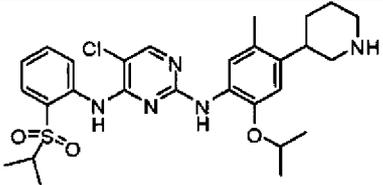
R^6 представляет собой C_{1-6} алкил; или

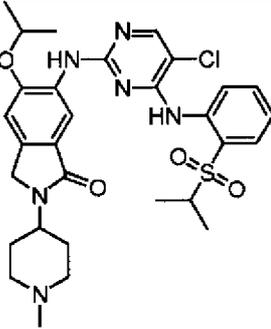
R^5 и R^6 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S.

В одном варианте, R^1 из Формулы I представляет собой хлор. В другом варианте, R^4 представляет собой изопропоксил. В еще одном варианте, R^5 и R^6 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют $-CH_2-NR^8-C(O)-$, где R^8 представляет собой водород или пиперидинил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом.

В другом варианте, соединение выбирают из группы:

Соединение	
1	<p>5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин;</p>

2	 <p>5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил) -N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2, 4-диамин;</p>
3	 <p>(S) -5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил) -N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2, 4-диамин;</p>
4	 <p>(R) -5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил) -N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2, 4-диамин;</p>
5	 <p>5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-3-ил) фенил) -N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2, 4-диамин; и</p>

6	 <p data-bbox="491 504 1324 694">6- { 5-хлоро-4- [2- (пропан-2-сульфонил) - фениламино] -пиримидин-2-иламино } -5-изопропокси-2- (1-метил-пиперидин-4-ил) -2, 3-дигидроизоиндол-1-он;</p>
---	---

или его фармацевтически приемлемую соль.

В частных вариантах, соединение представляет собой 5-хлоро-N2- (2-изопропокси-5-метил-4- (пиперидин-4-ил) фенил) -N4- [2- (пропан-2-сульфонил) -фенил] -пиримидин-2, 4-диамин или 6- { 5-хлоро-4- [2- (пропан-2-сульфонил) -фениламино] -пиримидин-2-иламино } -5-изопропокси-2- (1-метилпиперидин-4-ил) -2, 3-дигидроизоиндол-1-он.

В другом аспекте, в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I или любое из соединений 1-6, для применения в лечении опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких.

В следующем аспекте, в изобретении предложено применение соединения Формулы I или любого из соединений 1-6 в производстве лекарственного средства для лечения опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких.

В следующем аспекте изобретение относится к соединению Формулы I или к любому из соединений 1-6 для применения в лечении опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких.

В любом из выше перечисленных способов и применений, соединение Формулы I можно вводить в клетку или организм млекопитающего, в частности организм человека или животного.

Краткое описание фигур

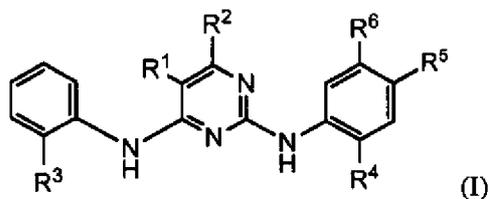
Фигура 1 показывает противоопухолевую активность соединения Формулы I на мышинной модели NCI-H2228 NSCLC при дозировке 1 раз в день.

Фигура 2 и Фигура 3 показывают противоопухолевую активность соединения Формулы I в отношении роста опухоли в кризотиниб-устойчивых NCI-H2228 опухолях.

Способы осуществления изобретения

Генетические аномалии на ALK-генном локусе были описаны с целью их связывания с несколькими видами рака. Благодаря хромосомной перестройке, слияние гена белка иглокожих, ассоциированного с микротрубочками, тип 4 (EML4)-ALK было описано у группы пациентов с немелкоклеточным раком легких (NSCLC). (Soda et al., Nature 448, 561-566 (2007)). Амплификация, увеличение числа копий и точечные мутации гена ALK были описаны у ряда нейробластом. Благодаря хромосомным перестройкам, соединения Формулы I можно использовать для лечения пациентов, имеющих слияние генов ALK, например, NSCLC пациентов с EML4-ALK, имеющих амплификацию гена, увеличение числа генов и точечные мутации гена ALK таких как, пациенты с нейробластомой, или других пациентов с опухолями, характеризующимися генетическими аномалиями гена ALK или усиленной экспрессией ALK, по сравнению с таковой в нормальной ткани.

С одной стороны, в изобретении предложен способ лечения опосредованных EML4-ALK⁺ состояний, например, EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких (NSCLC), необязательно устойчивого к кризотинибу, включающий в себя введение в клетку или индивидууму соединения Формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой H; или

где R¹ и R², взятые вместе с углеродными атомами, к которым

они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^3 представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксильные группы;

R^5 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом;

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

R^5 и R^6 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S.

WO 2008/07368A1 раскрывает процесс получения соединений Формулы I. Как показано на Фигуре I, соединение Формулы I вызвало полную регрессию опухоли (T/C=100%) на мышинной модели NCI-H2228 NSCLC при дозировке 25 мг/кг (орально) раз в день в течение двух недель. Как показано на Фигуре 2 и Фигуре 3, соединение Формулы I показало значительную противоопухолевую активность в отношении роста опухоли в кризотиниб-устойчивых NCI-H2228. Действие соединения I изучали в ходе клинических испытаний на резистентных к кризотинибу и пациентах, ранее не получавших кризотиниб.

В основном, соединение формулы I вводят в терапевтически эффективных количествах как отдельно, так и в комбинации с одним и более терапевтическими средствами, посредством любого используемого и применимого способа, известного из уровня техники. Терапевтически эффективные количества могут широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и состояния здоровья индивидуума, активности используемого соединения и других факторов, известных специалистам в данной области. Например, для лечения неопластических заболеваний и расстройств иммунной системы требуемая дозировка также варьируется в зависимости от способа введения, конкретного состояния и желаемого эффекта.

Пример 1

Противоопухолевая активность на мышинной модели NCI-H2228 NSCLC

Рост клеток in vitro и пролиферация. NCI-H2228 клетки были получены из американских коллекций типовых культур (ATCC) (Манасса, США) и модифицированы путем вирусной инфекции до стабильно экспрессирующих люциферазу. В ходе исследований клеточного роста и пролиферации 2250 клеток в 50 μ L раствора RPMI (Gibco, Carlsbad, CA), содержащего 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, Carlsbad, CA), были помещены при помощи μ -Fill оборудования (Bio-Tek) в белые 384-луночные планшеты с твердым дном (Corning, Acton, MA). Перед добавлением соединения при помощи MiniTrak оборудования (Perkin-Elmer) планшеты инкубировали в течение одного часа при 37°C в инкубаторе культуры клеток ткани. 50 nL соединения в чашках Петри, разведенного 1:3, добавляли в аналитические планшеты с получением итоговых концентраций: 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41, 14, 4,6, 1,5, 0,5 и 0,17 nM. После добавления соединения планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37°C в инкубаторе культуры клеток ткани. На 3 день планшеты анализировали на клеточный рост и пролиферацию путем измерения активности люциферазы в каждой отдельной лунке. Подробнее, 25 мкл BRIGHT-GLO® (Promega, Madison, WI) или BRITELITE™ (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts) добавляли в каждую лунку. После 10 минут инкубации при комнатной температуре планшеты исследовали при помощи Analyst-GT или Envision plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). IC₅₀ интерполировали как значение концентрации соединения, требуемого для уменьшения клеточного роста и пролиферации до 50% к DMSO контролю.

Модель подкожного ксенотрансплантата опухоли, извлеченной из NCI-H2228 клеток. В день имплантации NCI-H2228 клетки собрали при помощи 0,05% Trypsin/EDTA и повторно суспендировали в смеси бессывороточной питательной среды RPMI 1640 и матригеля (BD Biosciences #354234, La Jolla, CA) в соотношении 1:1. Пять миллионов клеток подкожно имплантировали в правый задний пах SCID мыши бежевого окраса. Когда размер опухолей достиг объема 300-400 мм³, опухоли извлекли и разрезали на маленькие части объема 1-2 мм³ в питательной среде для проведения подкожной имплантации. После того, как опухоли трижды пересадили в SCID

мышей бежевого окраса, опухоли рассматривали в качестве основных опухолей для изучения имплантации. Части опухолей держали в смеси бессывороточной питательной среды RPMI 1640 и матригеля в соотношении 1:1 на водном льду для имплантации в SCID мышей бежевого окраса. Имплантация в безтимусных мышей: две-три части опухоли со смесью матригеля подкожно имплантировали в правый пах мыши. После имплантации опухоли трижды в неделю измеряли кронциркулем до тех пор, пока опухоли не стали пальпируемыми.

SCID мышей бежевого окраса, имеющих H2228 опухоли, в случайном порядке разделили на 5 групп (n=4 мыши на группу) со средним объемом опухоли 85 ± 35 мм³. Тестируемое соединение вводили путем орального принудительного питания. На 14-й день оценивали концентрацию соединения в опухолях самок SCID мышей бежевого окраса. Рост опухоли подсчитывали при помощи % T/C, как описано ниже: $\% T/C = (\Delta T / \Delta C) \times 100$, где $\Delta T > 0$; или $\% T/C = (\Delta T / \Delta T_1) \times 100$, где $\Delta T < 0$. Изменения в объеме опухолей (Δ объемы) для каждой обработанной (Т) и контрольной (С) групп подсчитывали каждый день, опухоли измеряли путем вычитания медианы объема опухоли в день первой обработки (день стадирования опухоли) из медианы объема опухоли в определенный день наблюдения.

Как показано в Таблице 1, соединения Формулы I ингибируют рост *in vitro* и пролиферацию человеческих клеток линии NCI-H2228 с EIML4-ALK, извлеченных из NSCLC.

Таблица 1

	IC ₅₀ (нМ)
5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин (Соединение 1)	11 нМ
6-{5-Хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-финиламино]-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он (Соединение 6)	16 нМ

В это время соединение 1 тестировали на модели ксенотрансплантанта на мышах путем подкожной имплантации фрагмента ткани опухоли NCI-H2228. Как показано на Фигуре 1, соединение 1 вызвало полную регрессию опухоли при дозировке 25 мг/кг (орально) раз в день в течение 2 недель. Соединение хорошо переносилось животными, потерь животными в весе не наблюдалось.

Пример 2

Противоопухолевая активность в кризотиниб-устойчивых опухолях

Ксенотрансплантанты опухолей мышей, извлеченные из NCI-H2228, непрерывно обрабатывали кризотинибом – 50 мг/кг в течение 9 дней, затем 75 мг/кг в течение 9 дней и затем 100 мг/кг в течение 33 дней. В качестве альтернативы, после того, как ксенотрансплантанты опухолей, извлеченные из NCI-H2228, обрабатывали кризотинибом – 100 мг/кг в течение 14 дней, обработку кризотинибом прекращали на несколько дней до тех пор, пока опухоли не увеличивались повторно. После повторного увеличения опухолей, животных обрабатывали кризотинибом – 100 мг/кг до тех пор, пока опухоли не становились устойчивыми к обработке кризотинибом. После того, как опухоли становились устойчивыми к обработке кризотинибом, опухоли определенного животного извлекали. Несколько таких опухолей случайным образом отбирали для дальнейших исследований, описанных ниже. Каждую устойчивую опухоль разрезали на маленькие части в ходе сбора ткани и имплантировали 5 животным; после того, как у 5 животных размер опухоли достаточно увеличивался, опухоли извлекали и затем имплантировали 25 животным для исследования соединения. Часть извлеченных опухолей также использовали для экстракции РНК и затем для установления последовательности EML4-ALK транскрипта.

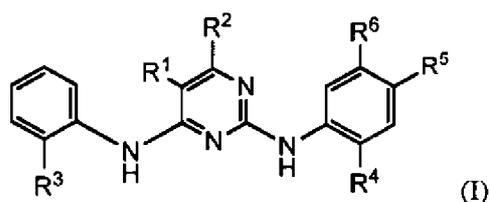
Как показано на Фигуре 2, (5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил) фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин) (Соединение 1) продемонстрировало значительную противоопухолевую активность в отношении роста опухоли в кризотиниб-устойчивых NCI-H2228. В других кризотиниб-

устойчивых NCI-H2228 опухолях, Соединение 1 продемонстрировало большую активность, чем кризотиниб – 100 мг/кг (Фигура 3). На основании 4-недельных GLP токсикологических исследований, концентрация Соединения 1, соответствующая 50 мг/кг для мышей, была предположительно ниже концентрации MTD для людей.

Понятно, что примеры и варианты осуществления данного изобретения описаны в данном документе только для иллюстрации целей изобретения, различные модификации и их незначительные изменения будут предложены специалистам в данной области и включены в область данной заявки и содержание прилагаемых пунктов патентной формулы. Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном документе, включаются в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H; или

где R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^3 представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксильные группы;

R^5 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом;

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

R^5 и R^6 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

для лечения EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких, необязательно устойчивого к кризотинибу.

2. Применение по п.1, где R^1 в формуле (I) представляет собой галоген.

3. Применение по п.1 и п.2, где R^4 в формуле (I) представляет собой изопропоксил.

4. Применение по любому из пп.1-3, где R^5 и R^6 в формуле (I), взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют $-CH_2-NR^8-C(O)-$, где R^8 представляет собой водород или пиперидинил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом.

5. Применение по любому из пп.1-4, где указанное соединение формулы (I) выбрано из группы:

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин;

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 (S)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 (R)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-3-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 и

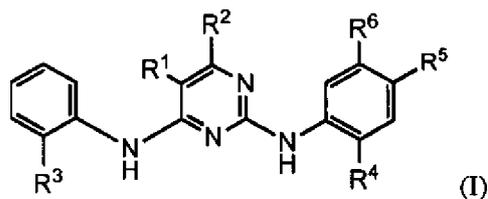
6-{5-хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фениламино]-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Применение по п.5, где указанное соединение представляет собой 5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил) фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин.

7. Применение по п.5, где указанное соединение представляет собой 6-{5-хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фениламино]-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

8. Применение соединения Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H; или

где R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^3 представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксильные группы;

R^5 представляет собой пиперидинил, необязательно

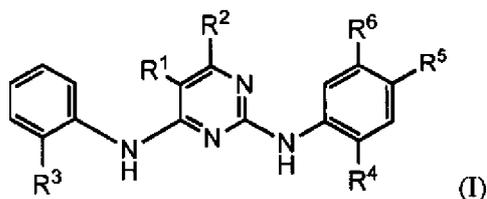
замещенный C₁₋₆ алкилом;

R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил; или

R⁵ и R⁶, взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

для производства лекарственного средства для лечения EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких, необязательно устойчивого к кризотинибу.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой H; или

где R¹ и R², взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R³ представляет собой SO₂R⁷, где R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкоксильные группы;

R⁵ представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилом;

R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил; или

R⁵ и R⁶, взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

для применения в лечении EML4-ALK⁺ немелкоклеточного рака легких, необязательно устойчивого к кризотинибу.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где указанное соединение формулы (I) выбрано из группы:

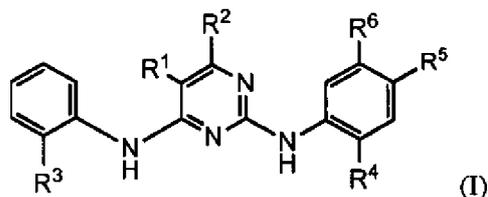
5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин;

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 (S)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 (R)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-3-ил) фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил) фенил) пиримидин-2,4-диамин;
 и

6-{5-хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фениламино]-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроиндол-1-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Способ лечения опосредованного EML4-ALK⁺ состояния немелкоклеточного рака легких, необязательно устойчивого к кризотинибу, включающий в себя введение в клетку или индивидууму соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой H; или

где R¹ и R², взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R³ представляет собой SO₂R⁷, где R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкоксильные группы;

R⁵ представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилом;

R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил; или

R⁵ и R⁶, взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S.

12. Способ по п.11, где опосредованное EML4-ALK⁺ состояние представляет собой EML4-ALK⁺ немелкоклеточный рак легких.

13. Способ по п.11 или п.12, где R¹ в Формуле (I) представляет собой хлор.

14. Способ по любому из пп.11-13, где R⁴ в Формуле (I) представляет собой изопропоксил.

15. Способ по любому из пп.11-14, где R⁵ и R⁶, взятые вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют -CH₂-NR⁸-C(O)-, где R⁸ представляет собой водород или пиперидинил, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилом.

16. Способ по любому из пп. 11-15, где указанное соединение Формулы (I) выбрано из группы:

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин;

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-3-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;
и

6-{5-хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фениламино]}-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроиндол-1-он;

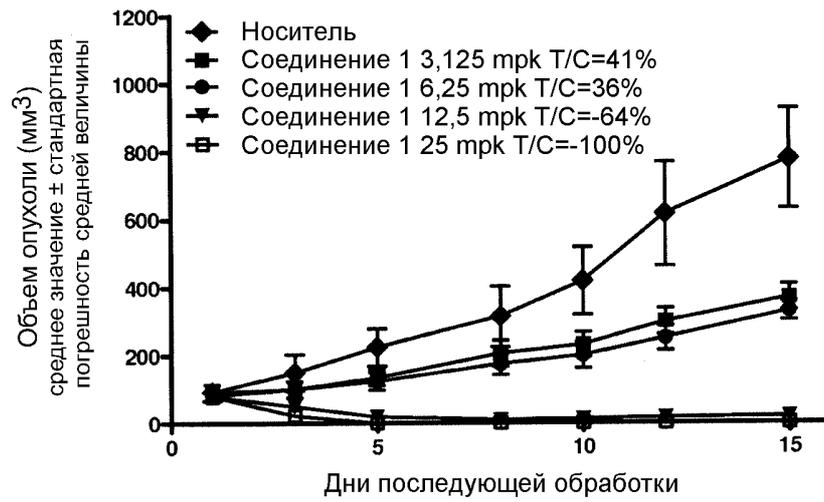
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Способ по п.16, где указанное соединение представляет собой 5-хлоро-N2-(2-изопропокси-5-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)-N4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фенил]-пиримидин-2,4-диамин.

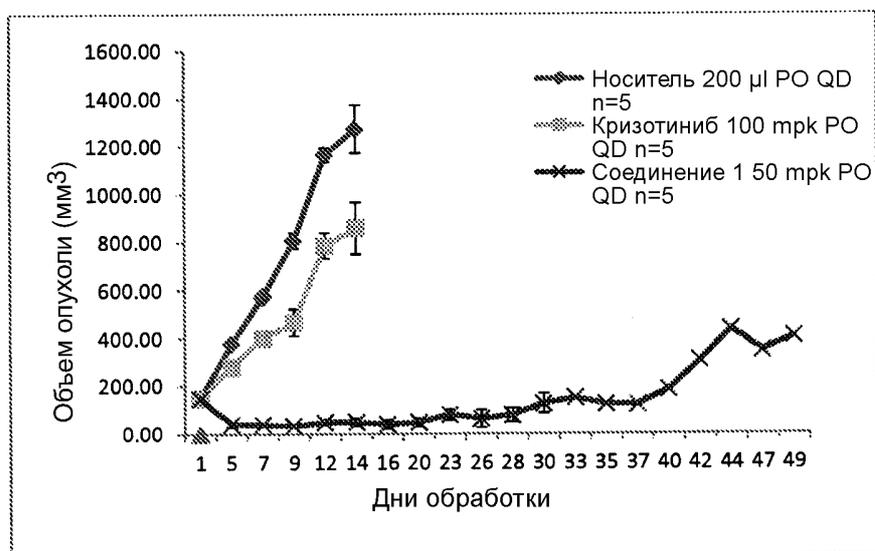
18. Способ по п.16, где указанное соединение представляет собой 6-{5-хлоро-4-[2-(пропан-2-сульфонил)-фениламино]}-пиримидин-2-иламино}-5-изопропокси-2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-2,3-дигидроиндол-1-он.

19. Способ по любому из пп.11-18, где указанный индивидуум представляет собой человека или животное.

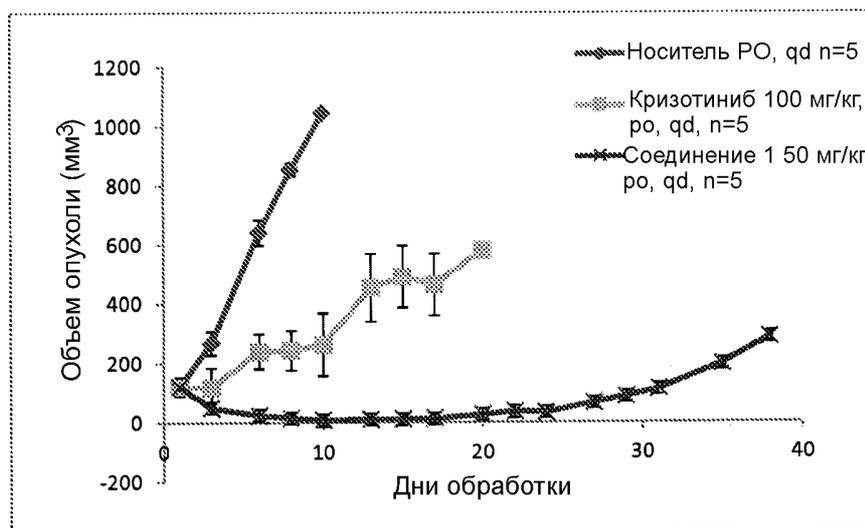
По доверенности



Фиг. 1



Фиг.2



Фиг.3