

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391629 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.10

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.05

(54) АМИНОТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-KIT

(31) 63/134,469

(32) 2021.01.06

(33) US

(86) PCT/US2022/011306

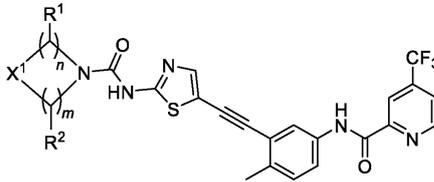
(87) WO 2022/150384 2022.07.14

(71) Заявитель:
ТЕСЕУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Далгарно Дэвид К., Хуан Вэй-шэн,
Шекспир Уильям К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам c-Kit, применимым в лечении видов рака и других заболеваний, опосредованных серин-треониновой киназой, характеризующимся структурой согласно формуле (I)



где X¹, R¹, R², m и n описаны в данном документе.

A1

202391629

202391629

A1

АМИНОТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C-KIT

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/134469, поданной 6 января 2021 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам тирозиновой протеинкиназы Kit (c-Kit), применимым в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с c-Kit. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, ингибирующим c-Kit, способам лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с c-Kit, и способам синтеза этих соединений.

Предпосылки изобретения

[0003] Открытие того, что иматиниб, представляющий собой ингибитор тирозинкиназы (TKI), ингибирует KIT, и его внедрение в качестве лечебного средства изменило клиническое ведение гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) (Corless, C.L. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11: 865-78). Тем не менее, у большинства пациентов, получавших лечение с помощью иматиниба, в конечном итоге возникает рецидив вследствие разрастания клонов со вторичными мутациями KIT устойчивости к лекарственному средству (Heinrich, M.C., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2006, 24: 4764-74). Вторичные мутации, как правило, возникают в АТФ-связывающем кармане, кодируемом экзонами 13 и 14, и в петле активации (петля А), кодируемой экзонами 17 и 18. Проблема лечения GIST, устойчивых к иматинибу, усугубляется мутационной гетерогенностью, поскольку пациенты могут нести несколько отличных вторичных мутаций в отдельных опухолевых очагах поражения или даже в пределах отличных областей одного и того же очага поражения (Wardelmann E., *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2006, 12: 1743-9).

[0004] Пациентов с GIST с устойчивыми к иматинибу опухолями лечат с помощью сунитиниба, который эффективно ингибирует мутантов АТФ-связывающего

кармана KIT (Heinrich, M.C., *et al.*, *J Clin Oncol* 2008; 26: 5352-9). Однако сунитиниб неэффективен против мутантов петли А, которые составляют 50% мутаций устойчивости к иматинибу. Это может объяснить, почему значения общей частоты ответа (ORR) являются низкими (7 %) и медианное значение выживаемости без прогрессирования (PFS) является коротким (6,2 месяца; Demetri, G.D., *et al.*, *Lancet* 2006; 368: 1329-38). Регорафениб был недавно одобрен в качестве средства терапии третьей линии, но он также показывает только умеренную активность со значением ORR, составляющим 4,5%, и медианным значением PFS, составляющим 4,8 месяца (Demetri, G.D., *et al.*, *Lancet* 2013; 381: 295-302). Ингибирующие KIT свойства регорафениба еще не были тщательно проанализированы, но как клинические, так и первоначальные доклинические данные свидетельствуют об ограниченном спектре чувствительных мутантных KIT (George, S., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012, 30: 2401-7; и Serrano-Garcia, C., *et al.*, *ASCO Meeting Abstracts* 2013; 31(15_suppl): 10510). Таким образом, необходимы дополнительные средства для преодоления мутаций устойчивости в KIT, в частности, в петле А.

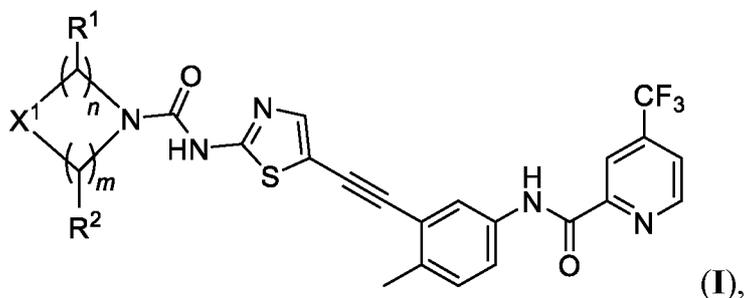
[0005] Представляющие собой ингибиторы KIT иматиниб, сунитиниб и регорафениб являются эффективными средствами терапии GIST, хотя у большинства пациентов развивается устойчивость к этим лекарственным средствам вследствие соматического приобретения поликлональных вторичных мутантов KIT. Недостаток эффективности любого одного средства против полного набора потенциальных вторичных мутантов АТФ-связывающего кармана и петли А делает затруднительным достижение длительного полного контроля заболевания у пациентов на поздних стадиях. Для решения этой неудовлетворенной медицинской потребности в данном документе представлены соединения, которые целенаправленно воздействуют на широкий диапазон первичных и вторичных мутантов KIT, включая мутантов в пределах петли А.

Сущность изобретения

[0006] В настоящем изобретении предусмотрены новые аминотиазольные соединения и фармацевтически приемлемые соли в качестве эффективных ингибиторов с-Kit. В частности, соединения, описанные в данном документе, могут

характеризоваться неожиданно благоприятными фармакокинетическими и терапевтическими свойствами.

[0007] Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I):



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам, где

n и m независимо равняются 1, 2 или 3;

X^1 представляет собой O, NR^3 , CR^xR^3 или CHR^3 ;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой H или X^2 ;

X^2 представляет собой OH, $O(C_1-C_6\text{алкил})$, NH_2 , NHR^4 или NR^4R^5 ;

R^4 и R^5 независимо представляют собой $C_1-C_6\text{алкил}$, или R^4 и R^5 , если оба присутствуют, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила;

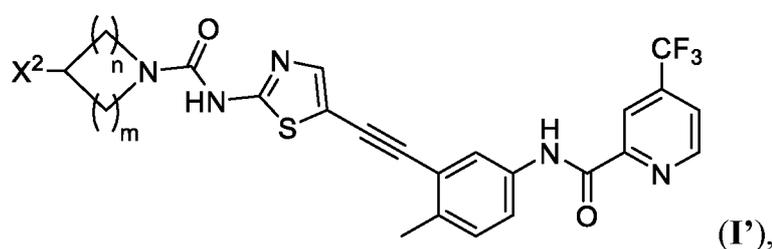
R^x представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, и

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой X^2 .

[0008] В вариантах осуществления X^1 представляет собой O, NR^3 или CHR^3 .

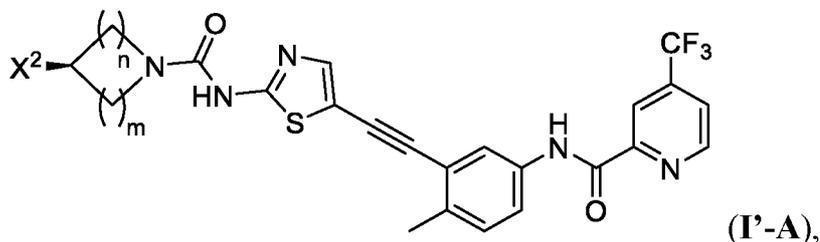
[0009] В вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^xR^3 , и R^x представляет собой Me.

[00010] В вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой согласно формуле (I')



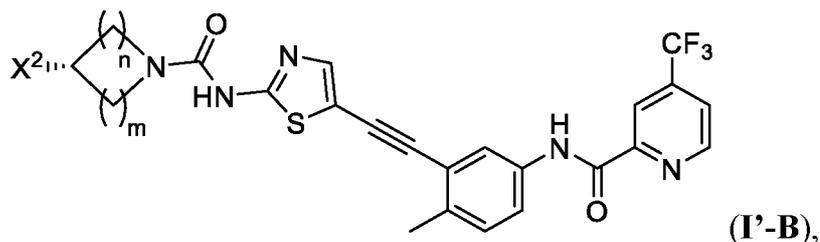
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00011] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') характеризуется структурой согласно формуле (I'-A):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00012] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') характеризуется структурой согласно формуле (I'-B):

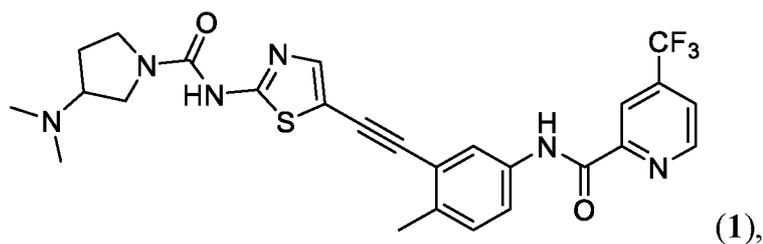


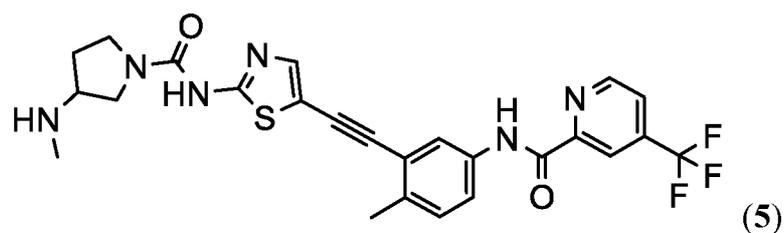
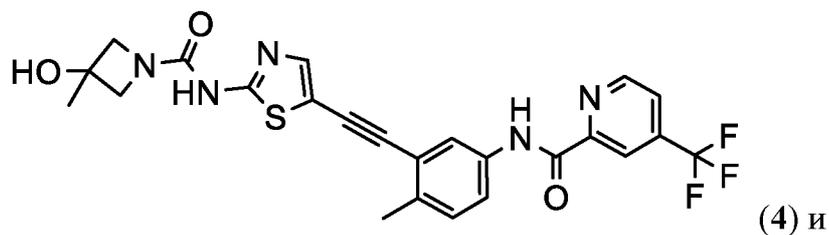
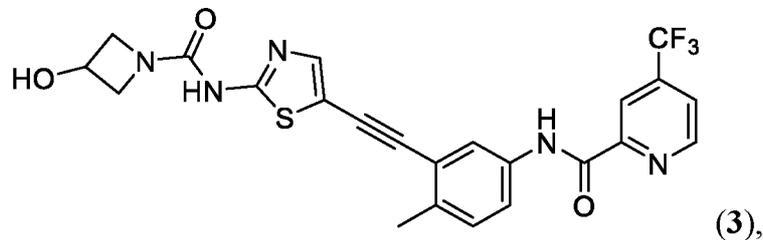
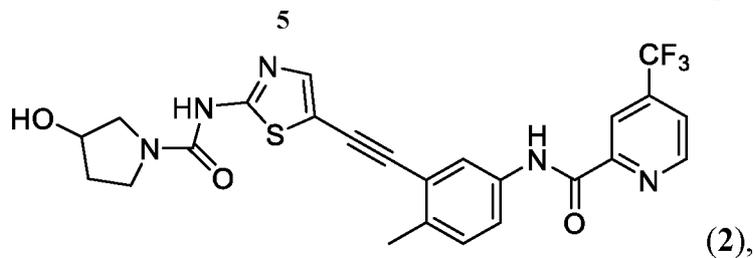
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00013] В вариантах осуществления X^2 представляет собой OH, NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[00014] В вариантах осуществления X^2 представляет собой NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

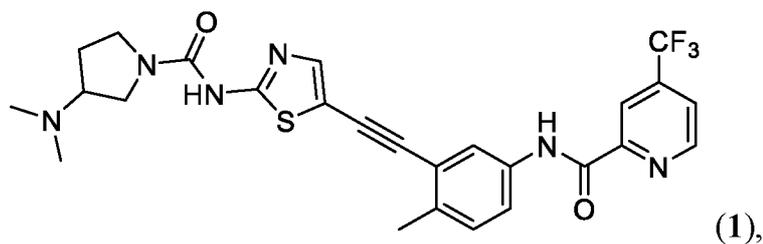
[00015] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') выбрано из группы, состоящей из





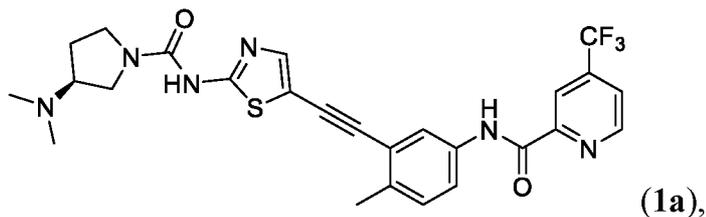
или их фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер.

[00016] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1):



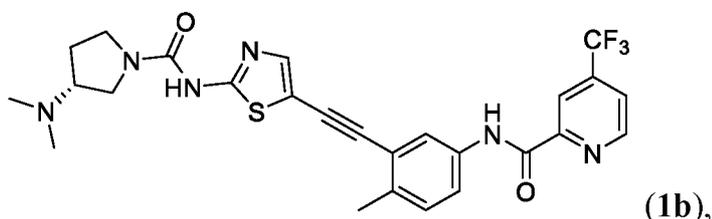
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00017] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1a):



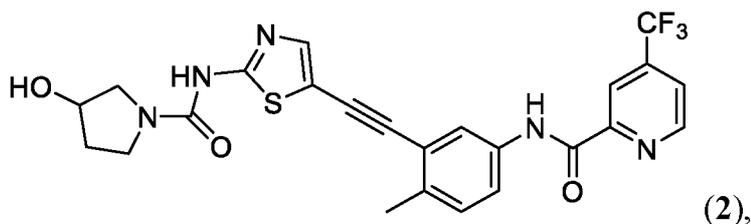
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00018] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1b):



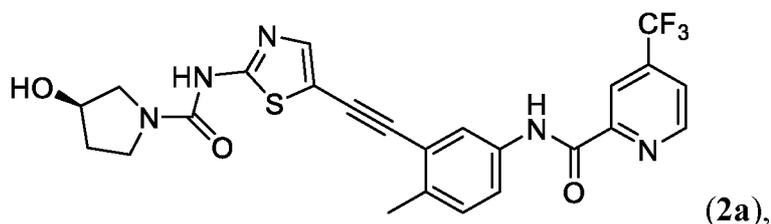
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00019] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2):



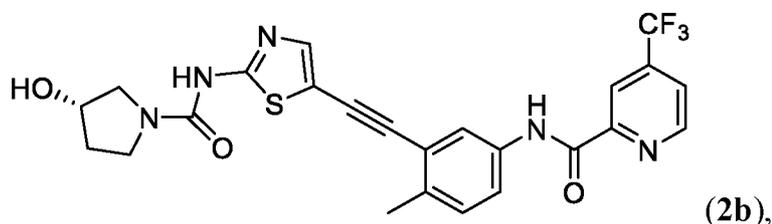
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00020] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2a):



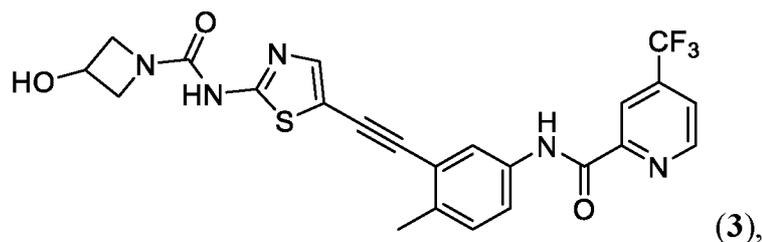
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00021] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2b):



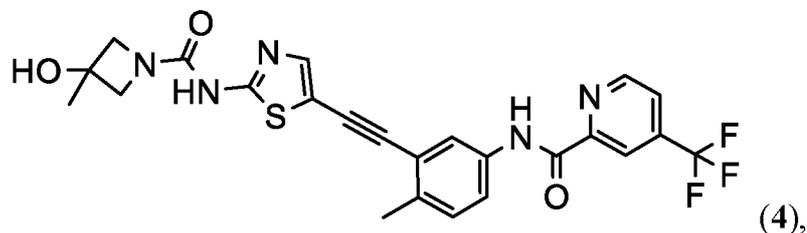
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00022] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (3):



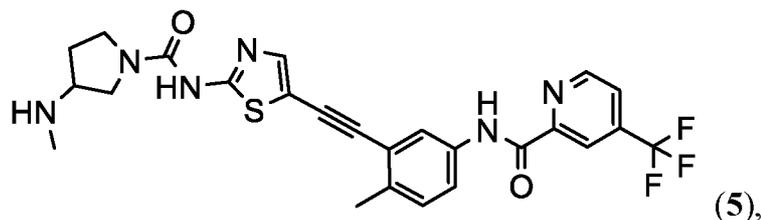
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00023] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (4):



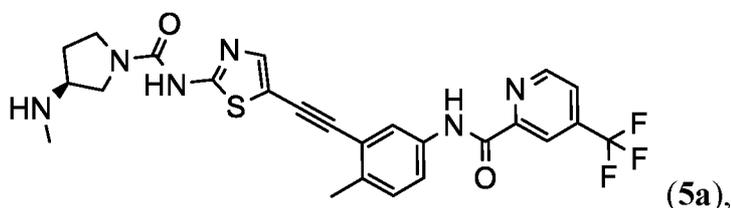
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00024] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5):



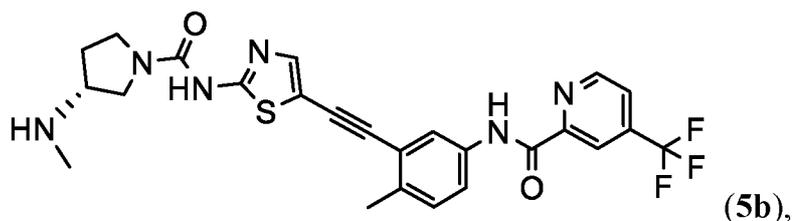
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00025] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5a):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00026] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5b):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00027] Второй аспект настоящего изобретения относится к способу лечения опосредованного c-Kit заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00028] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения опосредованного с-Kit заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00029] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования с-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00030] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00031] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00032] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00033] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно предусматривать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00034] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00035] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00036] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00037] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства его основе, его стереоизомера или таутомера в предупреждении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00038] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включая рак, метастазирование, воспаление и аутоиммунный патогенез, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[00039] В настоящем изобретении предусмотрены ингибиторы c-Kit, которые представляют собой терапевтические средства в лечении таких заболеваний, как рак, метастазирование, воспаление и аутоиммунный патогенез.

[00040] В настоящем изобретении предусмотрены средства с новыми механизмами действия в отношении ферментов c-Kit в лечении различных типов заболеваний, включая рак и клеточно-пролиферативные нарушения, рассеянный

склероз, астму, мастоцитоз, воспалительные нарушения, аллергические реакции, фиброзные нарушения, аутоиммунный патогенез и метаболические нарушения. В конечном итоге настоящее изобретение представляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с c-Kit.

Краткое описание графических материалов

[00041] На фиг. 1 проиллюстрированы фармакокинетические исследования соединения (1a) у крыс.

[00042] На фиг. 2A проиллюстрированы фармакокинетические исследования соединения (1a) с участием самцов обезьяны и на фиг. 2B проиллюстрированы фармакокинетические исследования соединения (1a) с участием самок обезьяны.

Подробное описание изобретения

[00043] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность c-Kit. В частности, описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер могут характеризоваться неожиданно благоприятными фармакокинетическими или терапевтическими свойствами.

[00044] Соответственно, в настоящем изобретении также представлены способы лечения, предупреждения или улучшения состояния заболевания или нарушения, в которое вовлечен c-Kit, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства его основе, его стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно применять в лечении ряда заболеваний и нарушений, зависящих от c-Kit, путем ингибирования активности ферментов c-Kit. Ингибирование c-Kit обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или улучшению состояния заболеваний, включая без ограничения рак и метастазирование.

[00045] Подробные сведения о настоящем изобретении изложены в прилагаемом описании ниже. Хотя в практике или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие или эквивалентные описанным в данном документе, далее будут описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают определяемые объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Если не определено иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определения

[00046] Формы единственного числа применяются в настоящем изобретении для обозначения одного или более чем одного (*т. е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

[00047] Термин «и/или» применяется в настоящем изобретении для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[00048] Термин «необязательно замещенный» понимается как означающий, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (*т. е.* чистый углеводород). В качестве альтернативы, та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличными от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно

имеет какие либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, применяемые в необязательном замещении описанных групп, включают без ограничения галоген, оксогруппу, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкоксигруппу, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкоксигруппу, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители могут сами являться необязательно замещенными. Применяемый в данном документе термин «необязательно замещенный» также относится к замещенным или незамещенным, значение которых описано ниже.

[00049] Применяемый в данном документе термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент несет один или более подходящих заместителей, где заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил соединяется с одним атомом из арила с помощью связи или путем конденсации с арилом и вовлечения двух или более общих атомов.

[00050] Если конкретно не определено иное, термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В случае содержания двух ароматических колец (бициклическая и т. д.) ароматические кольца арильной группы могут соединяться в одной точке (например, бифенил) или конденсироваться (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например, от 1 до 5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители могут сами являться необязательно замещенными. Кроме того, при содержании двух

конденсированных колец определенные в данном документе арильные группы могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

[00051] Если конкретно не определено иное, термин «гетероарил» означает моновалентный моноциклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 24 атомов в кольце, или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Гетероарил, определенный в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиadiaзол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо [1,2,3]триазолил,

имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[д]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-в][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-д]тиазолил, имидазо[2,1-в][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-в]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, при содержании двух конденсированных колец определенные в данном документе арильные группы могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[00052] Галоген или «галогено» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[00053] Алкил относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1—12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[00054] «Алкокси» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1—12 атомов углерода, содержащему концевой «О» в цепи, т. е. -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, т-бутокси- или пентоксигруппы.

[00055] «Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2—12 атомов углерода. Группа «алкенил» содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть не сопряжена или сопряжена с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, определенный в данном документе, может являться прямым или разветвленным.

[00056] «Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2—12 атомов углерода. Группа «алкинил» содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[00057] «Циклоалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3—18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

[00058] «Гетероциклильные» или «гетероциклоалкильные» моноциклические кольца, содержащие углерод и гетероатомы, взятые из кислорода, азота или серы, и где нет делокализованных π электронов (ароматичности), общих для атомов углерода в кольце или гетероатомов. Структура гетероциклоалкильного кольца может быть замещена одним или более заместителями. Заместители могут сами являться необязательно замещенными. Примеры гетероциклильных колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

[00059] Термин «гидроксиалкил» означает алкильную группу, определенную выше, где алкильная группа замещена одной или более -ОН группами. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH_2 -, $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2$ - и $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$.

[00060] Применяемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определенной в данном документе, которая замещена одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

[00061] Применяемый в данном документе термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, определенной в данном документе, которая замещена

одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтоксид, трихлорметокси и т. д.

[00062] Применяемый в данном документе термин «амин» относится к первичным ($R-NH_2$, $R \neq H$), вторичным (R_2-NH , $R_2 \neq H$) и третичным (R_3-N , $R \neq H$) аминам. Предполагается, что замещенный амин означает амин, где по меньшей мере один из атомов водорода был заменен заместителем.

[00063] Применяемый в данном документе термин «амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. В частности, термин «амино» включает NH_2 , $-NH(\text{алкил})$ или алкиламино, $-N(\text{алкил})_2$ или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамидные заместители.

[00064] Применяемый в данном документе термин «алкиламино» относится к аминогруппе или группе NH_2 , где один из атомов водорода был заменен алкильной группой, определенной в данном документе выше, т. е. $-NH(\text{алкил})$. Примеры алкиламиногрупп включают без ограничения метиламино (т. е. $-NH(CH_3)$), этиламино, пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино и т. д.

[00065] Применяемый в данном документе термин «диалкиламино» относится к аминогруппе или группе NH_2 , где оба атома водорода были заменены алкильными группами, определенными в данном документе выше, т. е. $-N(\text{алкил})_2$. Алкильные группы в аминогруппе могут представлять собой одни и те же или отличные алкильные группы. Примеры алкиламиногрупп включают без ограничения диметиламино (т. е. $-N(CH_3)_2$), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-н-бутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т. д.

[00066] Применяемый в данном документе термин «оксо» относится к группе «=O».

[00067] Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения могут не влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают

без ограничения воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, где вода представляет собой молекулу растворителя, как правило называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

[00068] Термин «изомер» относится к соединениям, которые характеризуются одинаковым составом и молекулярным весом, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное отличие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, то соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметрических атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[00069] В настоящем изобретении также включены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират кальция, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валератные соли.

[00070] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову,

свинью или отличного от человека примата, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

[00071] «Эффективное количество» при применении в связи с соединением представляет собой количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, описанного в настоящем документе.

[00072] Применяемый в данном документе термин «носитель» охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсуляции, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[00073] Применяемый в данном документе термин «лечение» или «лечить» описывает ведение пациента и уход за ним с целью реверсирования, подавления заболевания, состояния или нарушения или борьбы с ним и предусматривает введение соединения по настоящему изобретению (т. е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, пролекарства на его основе, его метаболита, полиморфа или сольвата для реверсирования заболевания, состояния или нарушения, устранения заболевания, состояния или нарушения или подавления процесса заболевания, состояния или нарушения).

[00074] Соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство на его основе, его метаболит, полиморф или сольват также может применяться для предупреждения заболевания, состояния или нарушения или одного или более симптомов такого заболевания, состояния или нарушения. Применяемый в данном документе термин «предупреждение» или «предупредить» описывает снижение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[00075] Термин «нарушение» применяется в настоящем изобретении как подразумевающий термины «заболевание», «состояние» или «болезнь» и применяется взаимозаменяемо с ними, если не указано иное.

[00076] Применяемый в настоящем изобретении термин «вводить», «осуществление введения» или «введение» относится либо к осуществлению

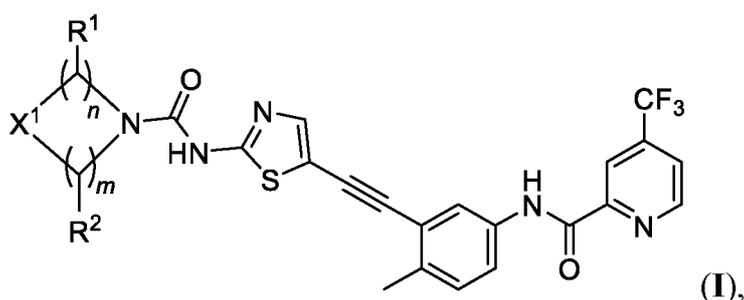
непосредственного введения раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо к осуществлению введения производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[00077] Применяемый в настоящем изобретении термин «пролекарство» означает соединение, которое преобразуется *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза) в раскрытое соединение.

[00078] Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать c-Kit, которые являются применимыми для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модуляцией фермента c-Kit. Изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, которые являются применимыми для ингибирования c-Kit.

Соединения по настоящему изобретению

[00079] Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I):



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам, где

n и **m** независимо равняются 1, 2 или 3;

X¹ представляет собой O, NR³, CR^xR³ или CHR³;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой H или X^2 ;

X^2 представляет собой OH, O(C₁-C₆алкил), NH₂, NHR⁴ или NR⁴R⁵;

R^4 и R^5 независимо представляют собой C₁-C₆алкил или R^4 и R^5 , если оба присутствуют, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила;

R^x представляет собой C₁-C₆алкил, и

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой X^2 .

[00080] В вариантах осуществления X^1 представляет собой O, NR³ или CHR³.

[00081] В вариантах осуществления X^1 представляет собой O.

[00082] В вариантах осуществления X^1 представляет собой NR³.

[00083] В вариантах осуществления X^1 представляет собой CHR³.

[00084] В вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^xR³. В вариантах осуществления R^x представляет собой C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R^x представляет собой CH₃. В вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^xR³, и R^x представляет собой Me. В вариантах осуществления X^1 представляет собой C(CH₃)R³.

[00085] В вариантах осуществления каждый присутствующий из R^1 и R^2 представляет собой H, и X^1 представляет собой NR³ или CHR³, и R^3 представляет собой X^2 .

[00086] В вариантах осуществления каждый присутствующий из R^1 и R^2 представляет собой H, и X^1 представляет собой C(CH₃)R³, и R^3 представляет собой X^2 .

[00087] В вариантах осуществления X^2 представляет собой OH.

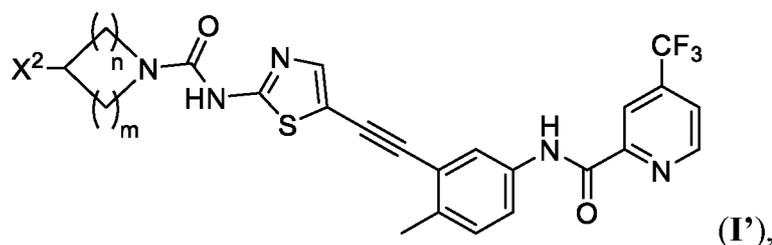
[00088] В вариантах осуществления X^2 представляет собой NH₂.

[00089] В вариантах осуществления X^2 представляет собой NHR⁴.

[00090] В вариантах осуществления X^2 представляет собой NR⁴R⁵, и R^4 и R^5 объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила.

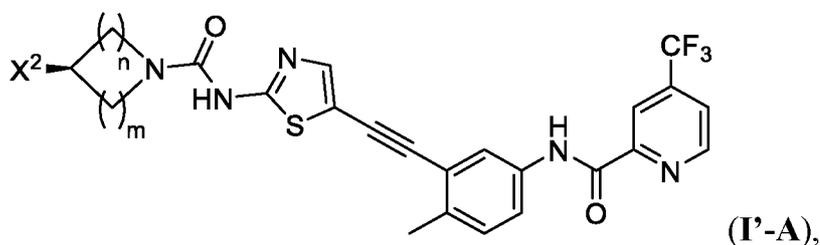
[00091] В вариантах осуществления X^2 представляет собой NR⁴R⁵, и R^4 и R^5 независимо представляют собой C₁-C₆алкил.

[00092] В вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой согласно формуле (I'):



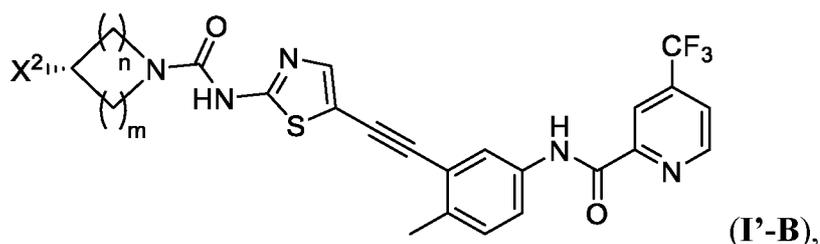
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[00093] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') характеризуется структурой согласно формуле (I'-A):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00094] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') характеризуется структурой согласно формуле (I'-B):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[00095] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X² представляет собой OH.

[00096] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X² представляет собой NH₂, NHR⁴ или NR⁴R⁵.

[00097] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой OH , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[00098] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[00099] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой OH , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[000100] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[000101] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой OH .

[000102] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой NH_2 .

[000103] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой $NHCH_3$.

[000104] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, X^2 представляет собой $N(CH_3)_2$.

[000105] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, n равняется 1. В вариантах осуществления m равняется 1. В вариантах осуществления m равняется 2. В вариантах осуществления m равняется 3.

[000106] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, n равняется 2. В вариантах осуществления m равняется 1. В вариантах осуществления m равняется 2. В вариантах осуществления m равняется 3.

[000107] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, n равняется 3. В вариантах осуществления m равняется 1. В вариантах осуществления m равняется 2. В вариантах осуществления m равняется 3.

[000108] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, m равняется 1. В вариантах осуществления n равняется 1. В вариантах осуществления n равняется 2. В вариантах осуществления n равняется 3.

[000109] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **m** равняется 2. В вариантах осуществления **n** равняется 1. В вариантах осуществления **n** равняется 2. В вариантах осуществления **n** равняется 3.

[000110] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **m** равняется 3. В вариантах осуществления **n** равняется 1. В вариантах осуществления **n** равняется 2. В вариантах осуществления **n** равняется 3.

[000111] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **n** равняется 1 и **m** равняется 1.

[000112] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **n** равняется 1 и **m** равняется 2.

[000113] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **n** равняется 2 и **m** равняется 1.

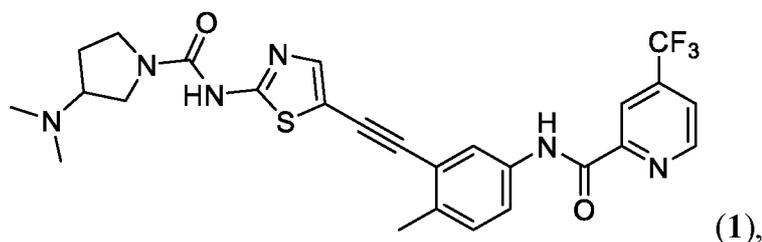
[000114] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **n** равняется 2 и **m** равняется 2.

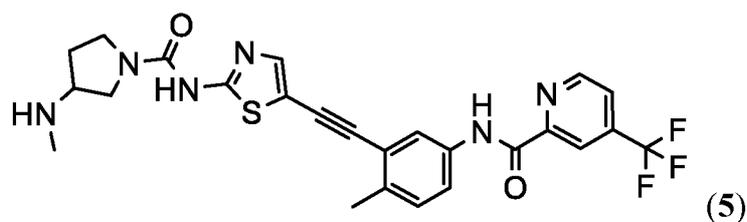
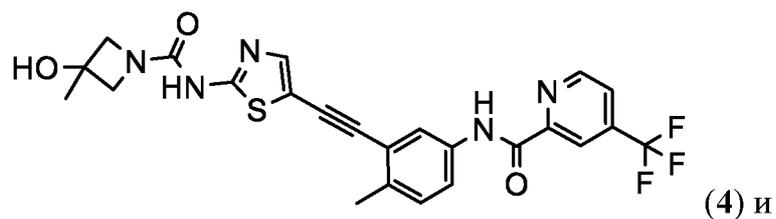
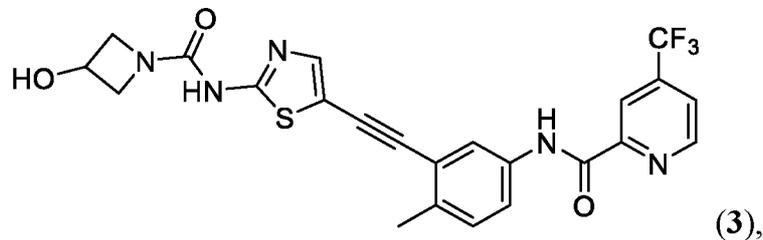
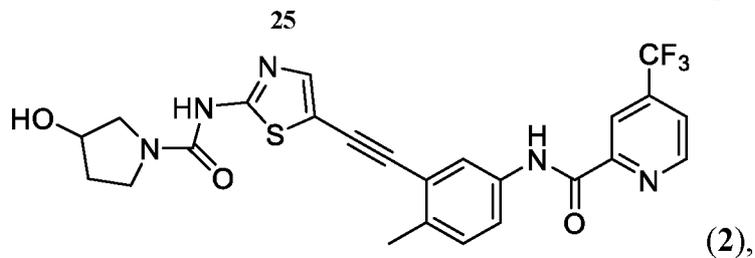
[000115] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, каждый из **m** и **n** равняется 1 и **X²** представляет собой OH, NH₂, NHR⁴ или NR⁴R⁵ (например, **X²** представляет собой NH₂, NHCH₃ или N(CH₃)₂).

[000116] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **m + n = 3**, и **X²** представляет собой OH, NH₂, NHR⁴ или NR⁴R⁵ (например, **X²** представляет собой NH₂, NHCH₃ или N(CH₃)₂).

[000117] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, **m + n = 4**, и **X²** представляет собой OH, NH₂, NHR⁴ или NR⁴R⁵ (например, **X²** представляет собой NH₂, NHCH₃ или N(CH₃)₂).

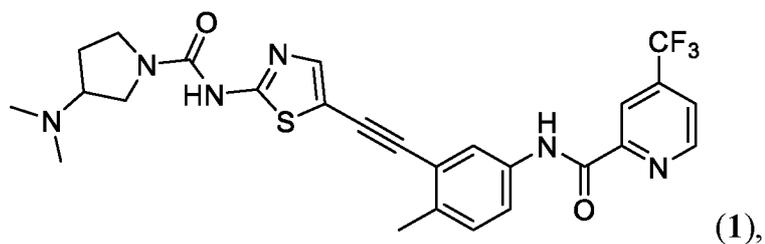
[000118] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе, соединение формулы (I) или (I') выбрано из группы, состоящей из





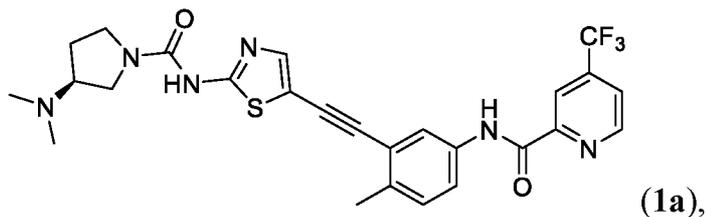
или их фармацевтически приемлемых соли, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

[000119] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1):



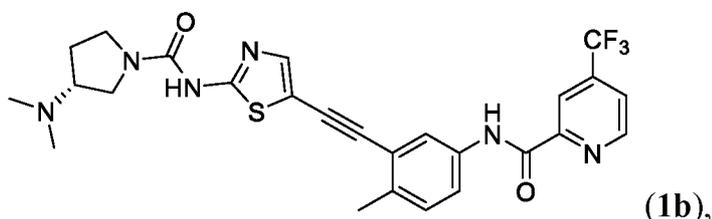
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[000120] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1a):



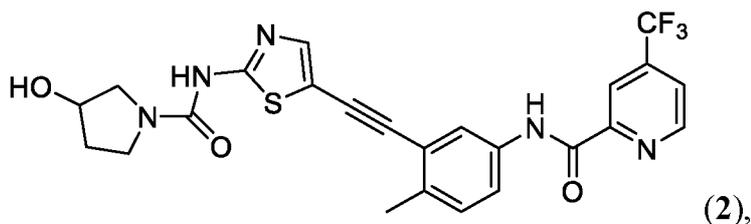
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000121] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (1b):



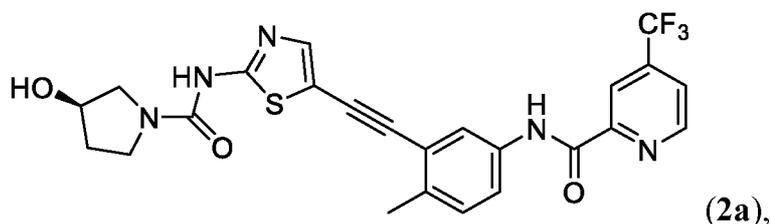
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000122] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2):



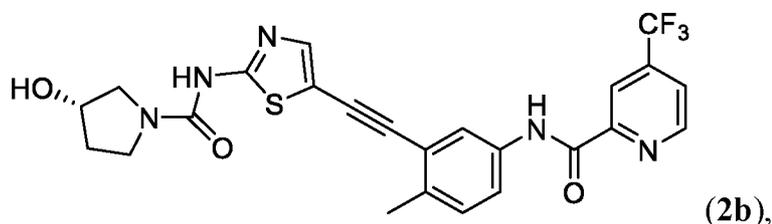
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[000123] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2a):



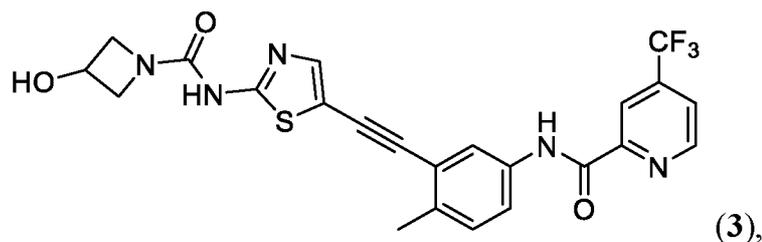
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000124] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (2b):



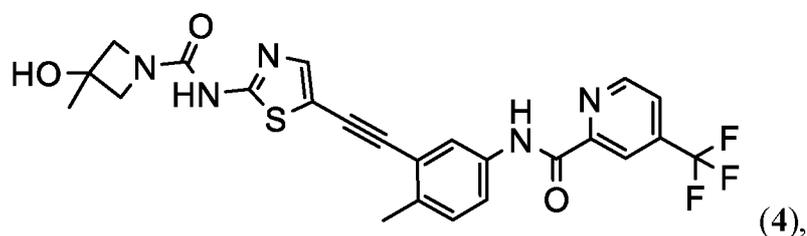
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000125] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (3):



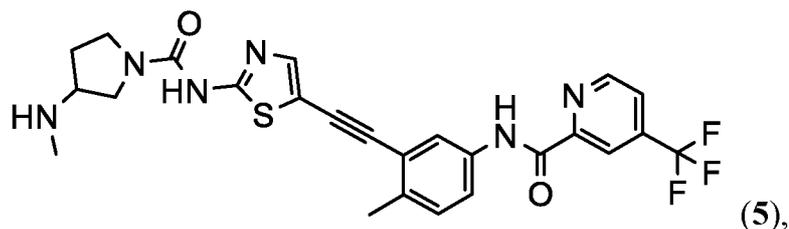
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[000126] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (4):



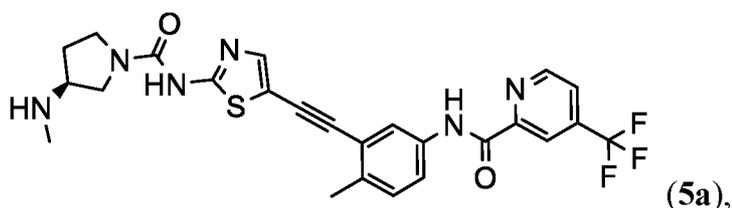
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[000127] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5):



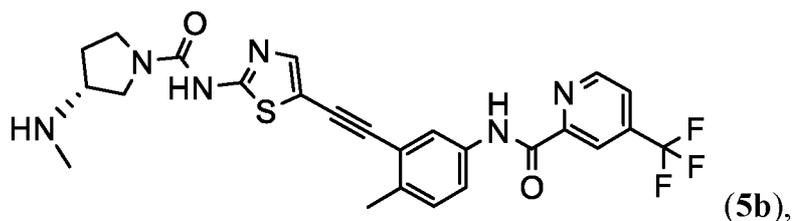
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

[000128] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5a):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000129] В вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I') представляет собой соединение (5b):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

[000130] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (*R*)-энантиомер. В еще нескольких других вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

[000131] Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси, если не указано иное. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может характеризоваться цис-конфигурацией или транс-конфигурацией. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

[000132] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде эфира амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы предусматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

[000133] Соединения по настоящему изобретению могут содержать центры асимметрии или хиральные центры и, следовательно, существовать в отличных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения, если не указано иное. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, объем настоящего изобретения охватывает как цис-формы, так и транс-формы, а также их смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение содержит все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии, если не указано иное.

[000134] В вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена конкретная диастереомерная форма соединения. Диастереомерные смеси можно разделить на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических отличий посредством способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в

диастереомерную смесь путем осуществления реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Некоторые из соединений по настоящему изобретению также могут представлять собой атропизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также можно разделить с помощью колонки для хиральной HPLC.

[000135] Также возможно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в отличных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Также, например, все кетенольные и иминенаминные формы соединений включены в настоящее изобретение.

[000136] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры соединений и пролекарства на их основе, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие наличия асимметричных атомов углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, предусматриваются объемом настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-формы, так и транс-формы, а также их смеси охватываются объемом настоящего изобретения. Также, например, все кетенольные и иминенаминные формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, практически не содержать других изомеров или могут быть смешанными, например, в виде рацематов, со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут характеризоваться S или R-конфигурацией, как определено рекомендациями IUPAC 1974. Применение терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т. п. предназначено для применения в равной степени в отношении соли, сольвата, сложного эфира и пролекарства энантиомеров,

стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств на основе соединений по настоящему изобретению.

[000137] Соединения формулы (I) могут образовывать соли (например, фармацевтически приемлемые соли), которые также включены в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение формулы в данном документе понимают как включающую ссылку на его соли, если не указано иное.

[000138] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой модуляторы c-Kit. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы c-Kit.

[000139] Настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в данном документе, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам и к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Способ синтеза соединений

[000140] Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством ряда способов, включая стандартные способы, известные из уровня техники. Например, описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

[000141] Манипуляции с защитными группами проводят согласно стандартным способам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на приемлемой стадии синтеза соединения с применением способов, которые являются полностью очевидными для специалистов в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

[000142] Специалистам в данной области техники будет понятно, присутствует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее

изобретение включает как возможные стереоизомеры (если в синтезе не указано иное), так и включает не только рацемические соединения, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда требуется соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить посредством стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого приемлемого промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным из уровня техники. См., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Способы применения раскрытых соединений

[000143] Описанные в данном документе соединения могут представлять собой эффективные ингибиторы c-Kit.

[000144] Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[000145] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[000146] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения опосредованного c-Kit заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[000147] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения опосредованного c-Kit заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений,

ассоциированных с модуляцией с-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[000148] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования с-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[000149] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения у пациента заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака и клеточно-пролиферативных нарушений, рассеянного склероза, астмы, мастоцитоза, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений.

[000150] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения у пациента заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[000151] Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора с-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[000152] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[000153] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit.

[000154] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[000155] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в предупреждении заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[000156] В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака, метастазирования, воспаления и аутоиммунного патогенеза.

[000157] В некоторых вариантах осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из клеточно-пролиферативного нарушения, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

[000158] В варианте осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

[000159] В варианте осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение представляет собой астму. В другом варианте осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение представляет собой мастоцитоз.

[000160] В варианте осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение представляет собой аллергическую реакцию.

[000161] В варианте осуществления указанных выше способов заболевание или нарушение представляет собой воспалительный артрит.

[000162] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[000163] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечника, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака ротоглотки, рака полового члена, рака анального канала, рака щитовидной железы, рака влагалища, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

[000164] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из лейкоза, тучноклеточной опухоли, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женского полового тракта, саркомы нейроэктодермального происхождения и новообразования из шванновских клеток, ассоциированного с нейрофиброматозом.

[000165] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), карциномы тимуса, десмоидной опухоли, нейробластомы, злокачественных видов меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

[000166] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу индуцирования остановки клеточного цикла, апоптоза в опухолевых клетках и/или усиления опухоль-специфического Т-клеточного иммунитета. Способ включает приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I).

[000167] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора c-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, ассоциированного с раком и метастазированием.

[000168] В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, индуцирует изменение клеточного цикла или жизнеспособности клеток.

[000169] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспаления. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[000170] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунного патогенеза. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[000171] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и

фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно предусматривать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[000172] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включая рак, метастазирование, воспаление и аутоиммунный патогенез, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I).

[000173] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включая рак и метастазирование, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I).

[000174] Одно из терапевтических применений соединений или композиций по настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, представляет собой обеспечение лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака, метастазирования, страдающих воспалением и аутоиммунным патогенезом.

[000175] Другое терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, представляет собой обеспечение лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и метастазирования.

[000176] Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

[000177] Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого способа введения терапевтических средств. Эти способы включают системное или локальное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

[000178] В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной

форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, настойки, настои, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т. п., иногда в стандартных дозировках и в соответствии с традиционными фармацевтическими практиками. Аналогично, их также можно вводить внутривенно (как болюсно, так и инфузионно), внутривентриально, подкожно или внутримышечно и все применяемые формы введения хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[000179] Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как EPA или DHA или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; b) смазывающее вещество, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевые или кальциевые соли, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; c) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воска и/или поливинилпирролидон, если требуется; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, лабрасол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор, и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG 400, PEG 200.

[000180] Жидкие, в частности, инъекционные композиции можно получить, например, путем растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., с образованием таким образом изотонического раствора или суспензии для инъекций. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикронов или белки сыворотки крови, можно применять для солюбилизации раскрытых соединений.

[000181] Раскрытые соединения могут быть также составлены в виде суппозитория, который можно получить из жировых эмульсий или суспензий, с применением полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[000182] Раскрытые соединения также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы можно образовывать из ряда фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[000183] Раскрытые соединения также можно доставлять с применением моноклональных антител в качестве отдельных носителей, с которыми связываются раскрытые соединения. Раскрытые соединения также можно связывать с растворимыми полимерами в качестве целенаправленно воздействующих носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения можно связывать с классом биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами,

полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и поперечно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

[000184] Парентеральное инъекционное введение обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно получать в традиционных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[000185] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно предусматривать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[000186] Композиции можно получать согласно обычным способам смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

[000187] Схема дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включающим тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функция почек или печени пациента и используемое конкретное раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области техники может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[000188] Эффективные количества дозировок раскрытых соединений при применении для указанных эффектов находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения

состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, на которую можно нанести риску.

Примеры

[000189] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сущности к конкретным описанным в данном документе процедурам. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Следует дополнительно понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и прибор

[000190] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker для 400 МГц. Спектры приведены в ppm (δ) и константы взаимодействия, J, приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получали с применением одноквадрупольного масс-спектрометра Waters ZQ (ионизация электрораспылением с ионной ловушкой (ESI)). Чистоту и масс-спектральные данные низкого разрешения измеряли с применением системы ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии класса i Waters Acquity (UPLC) с матричным фотодиодным детектором Acquity, испарительного детектора светорассеяния Acquity (ELSD) и масс-спектрометра Waters ZQ. Данные получали с применением программного обеспечения Waters MassLynx 4.1 и чистоты, характеризуемой длиной волны УФ-излучения 220 нм, детектированием по рассеянию света при испарении (ELSD) и электрораспылением положительных ионов (ESI).

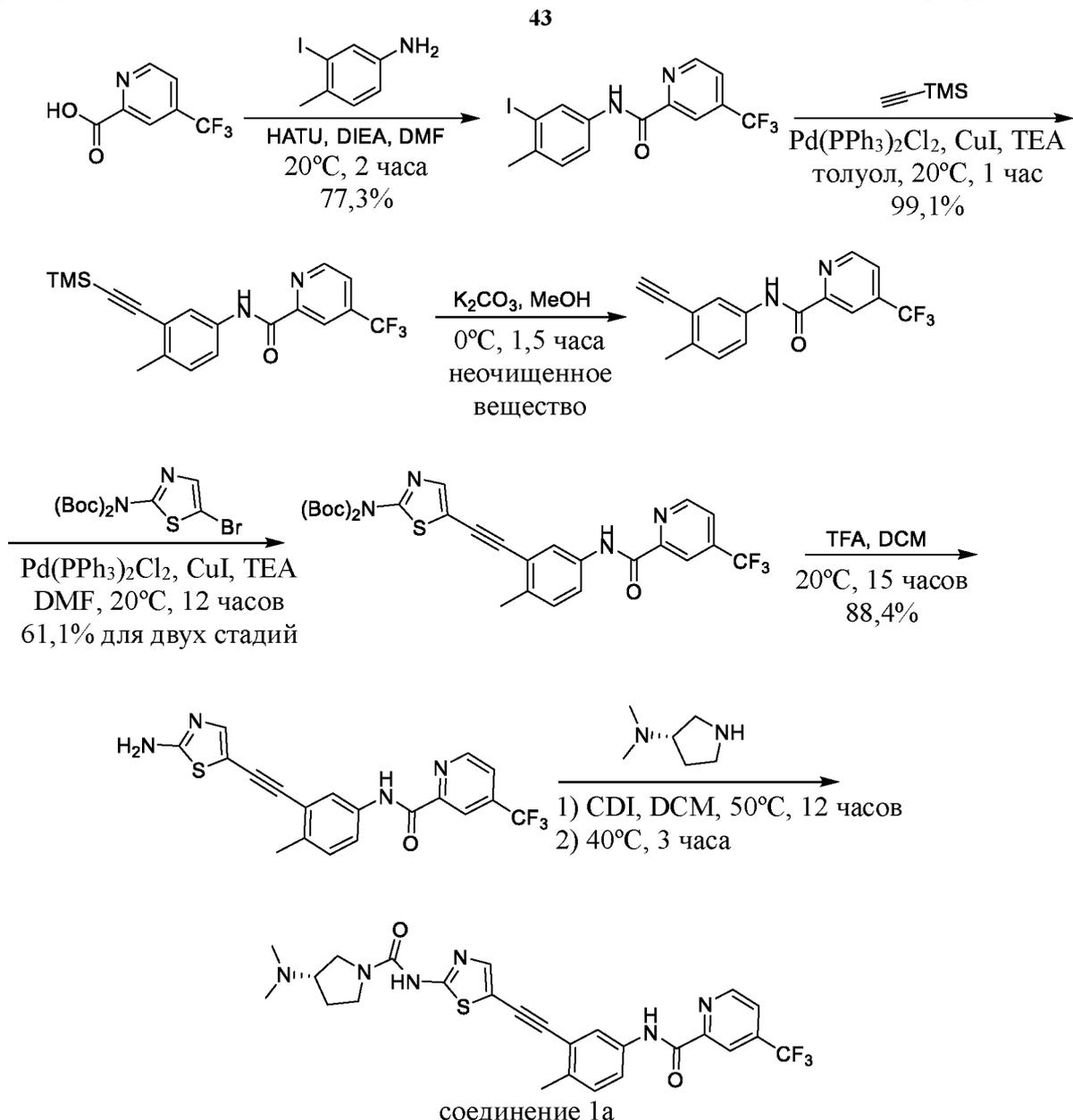
(Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм 2,1 x 50 мм; скорость потока 0,6 мл/мин.; растворитель А (95/5/0,1%: 10 mM формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), растворитель В (95/5/0,09%: ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, выдержка 100 % В до 2,2 мин и 5% В на 2,21 мин. Аббревиатуры, применяемые в следующих примерах и в других местах в данном документе:

br	Широкий
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCM	Дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформаид
DMSO	Диметилсульфоксид
EI	Электронная ионизация
ESI	Ионизация электрораспылением
Et ₃ N	Триэтиламин
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
GCMS	Газовая хроматография-масс-спектрометрия
h	Час(ы)
HATU	2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
m	Мультиплет
Me	Метил
MeOH	Метанол

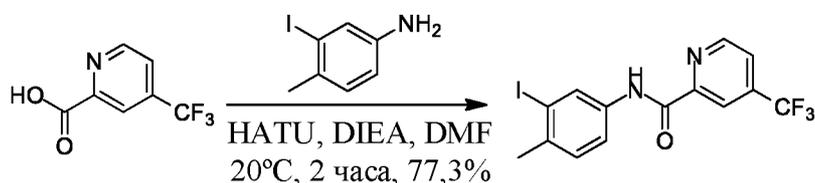
MHz	Мегагерц
мин	Минуты
MS	Молекулярные сита
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
ppm	Части на миллион
PSI	Фунты на квадратный дюйм
s	Синглет
TBAF	Фторид тетра-н-бутиламмония
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран

Пример 1. Синтез иллюстративных соединений

[000191] Получение соединения 1a: N-[3-[2-[2-[[3-(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил]амино]тиазол-5-ил]этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



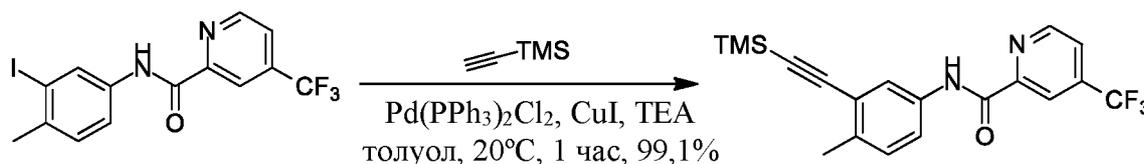
[000192] Стадия 1. Синтез N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоамида



[000193] Смесь 4-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (5 г, 26,2 ммоль, 1,0 экв.), HATU (15 г, 39,5 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (25 мл, 0,144 ммоль, 5,5 экв.) в DMF (100 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем 3-йод-4-метиланилин (6,1 г, 26,2 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (150 мл) и экстрагировали с

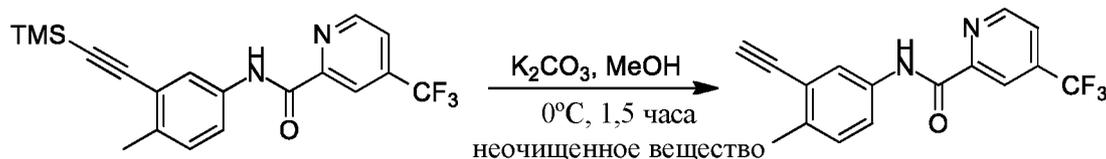
помощью EtOAc (80 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 5), высушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc = от 100/1 до 30/1, 254 нм) с получением N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (8,3 г, выход 77,3%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

[000194] Стадия 2. Синтез N-[4-метил-3-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида



[000195] N-(3-Йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (8,3 г, 20,4 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силан (14 мл, 0,101 моль, 4,95 экв.), CuI (800 мг, 4,20 ммоль, 0,21 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,5 г, 2,14 ммоль, 0,11 экв.) и TEA (10 мл, 71,9 ммоль, 3,52 экв.) в толуоле (100 мл) дегазировали и затем нагревали до 20°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc = от 100/1 до 60/1, 254 нм) с получением N-[4-метил-3-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (7,7 г, выход 99,1%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества.

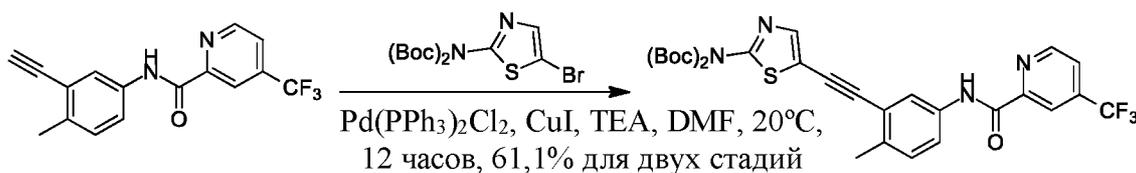
[000196] Стадия 3. Синтез N-(3-этинил-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида



[000197] К раствору N-[4-метил-3-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (14,8 г, 39,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли K₂CO₃ (5,5 г, 39,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и

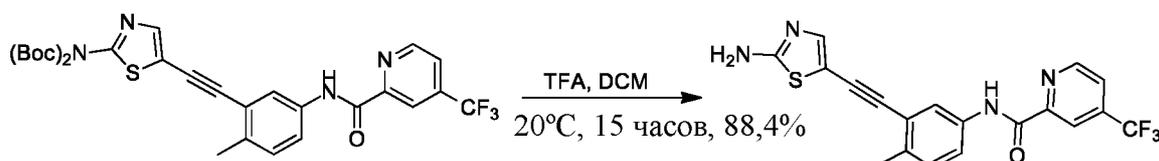
добавляли воду (300 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл * 3) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-этинил-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (11 г, неочищенное вещество) в виде коричневого твердого вещества.

[000198] Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил]тиазол-2-ил]карбамата



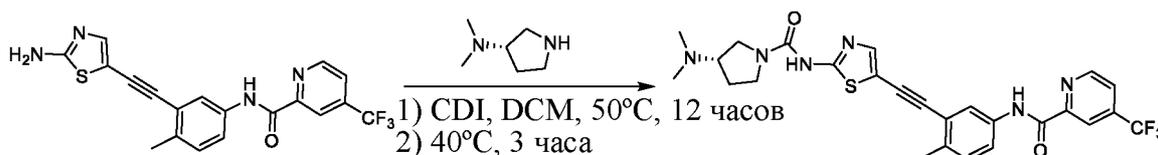
[000199] Смесь трет-бутил-N-(5-бромтиазол-2-ил)-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (11 г, 29 ммоль, 1,0 экв.), N-(3-этинил-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (11 г, 36,2 ммоль, 1,25 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,04 г, 2,90 ммоль, 0,1 экв.), CuI (1,10 г, 5,80 ммоль, 0,2 экв.) и TEA (17 мл, 0,122 моль, 4,21 экв.) в DMF (200 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл * 3) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл * 2), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc = от 1/0 до 10/1, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил]тиазол-2-ил]карбамата (11 г, выход 61,1%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества.

[000200] Стадия 5. Синтез N-[3-[2-(2-аминотиазол-5-ил)этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



[000201] К раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил]тиазол-2-ил]карбамата (11 г, 18,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли TFA (30 мл, 0,405 моль, 22,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (300 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл * 2), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-[3-[2-(2-аминотиазол-5-ил)этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (6,5 г, 88,4%) в виде желтого твердого вещества.

[000202] Стадия 6. Синтез N-[3-[2-[2-[[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил]амино]тиазол-5-ил]этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

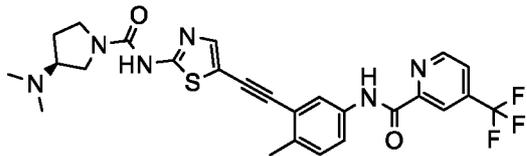
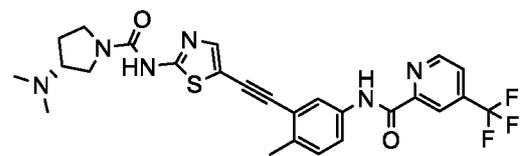


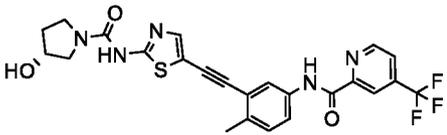
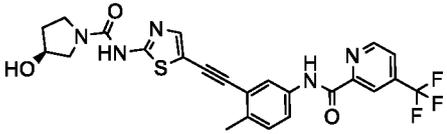
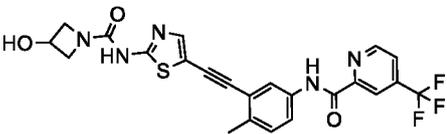
[000203] Смесь N-[3-[2-(2-аминотиазол-5-ил)этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и CDI (40 мг, 0,25 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (5,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Затем к смеси добавляли (3S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (60 мг, 0,53 ммоль, 4,0 экв.) и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали требуемое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xtimate C18, 150 * 25 мм * 5 мкм; мобильная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В %: 22% — 52%, 8,5 мин, температура колонки: 30°C). Соединение N-[3-[2-[2-[[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил]амино]тиазол-5-ил]этинил]-4-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорид (45,6 мг, 0,08 ммоль, выход 62,7%, чистота 99%) получали в виде белого твердого вещества.

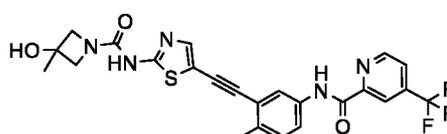
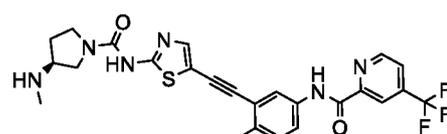
[000204] Синтезы соединения **1b**, **2a**, **2b**, **3**, **4** и **5a** (таблица 1) следовали той же химической последовательности путем замены соответствующих вторичных

аминов диметиламинопирролидином на конечной стадии. Последующее удаление защитной группы Вос с помощью TFA проводили для синтеза соединения **5a**.

Таблица 1

Соединения номер	Структура	^1H ЯМР (400 МГц): δ ppm	ESI-MS масса/заряд [M+H] ⁺
1a		(CD ₃ OD) δ 8,98 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95—7,91 (m, 1H), 7,71—7,67 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,10—3,99 (m, 2H), 3,90—3,82 (m, 1H), 3,78—3,72 (m, 1H), 3,67—3,58 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,55 (br d, J = 3,8 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38—2,27 (m, 1H)	543,1
1b		(CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 2,3, 8,3 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,09—3,97 (m, 2H), 3,87—3,79 (m, 1H), 3,71 (qd, J = 5,0, 9,6 Гц, 1H), 3,64—3,56 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,55 (br d, J = 5,3 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34—2,25 (m, 1H)	543,1

Соединения номер	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц): δ ppm	ESI-MS масса/заряд [M+H] ⁺
2a		(CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 1,2, 5,0 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,49 (br s, 1H), 3,65 (dd, J = 5,0, 9,2 Гц, 2H), 3,59 (br s, 1H), 3,54—3,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,17—1,92 (m, 2H)	516,0
2b		(CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,73—7,66 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,49 (br s, 1H), 3,65 (dd, J = 4,8, 9,2 Гц, 2H), 3,55—3,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H)	516,0
3		(CD ₃ OD) δ 8,96 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,69—7,63 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,63 (tt, J = 4,4, 6,8 Гц, 1H), 4,41—4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 4,4, 9,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H)	502,0

Соединения номер	Структура	^1H ЯМР (400 МГц): δ ppm	ESI-MS масса/заряд [M+H] ⁺
4		(CD ₃ OD) δ 8,96 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93—7,90 (m, 1H), 7,70—7,63 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,05—3,98 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (s, 3H)	516,0
5a		(CD ₃ OD) δ 8,99 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4, 8,3 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,75—3,63 (m, 2H), 3,60—3,52 (m, 1H), 3,42—3,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (br d, J = 5,2 Гц, 1H), 1,91 (br s, 1H)	529,0

Пример 2. Биохимические анализы

[000205] Анализ c-Kit

[000206] Получение сконструированных линий клеток с мутантными Ва/F3 KIT

[000207] кДНК KIT синтезировали с помощью GenScript и клонировали в вектор pLVX-IRES-Puro (Clontech). Вирусные частицы получали путем трансфекции векторов pLVX-IRES-puro, содержащих мутантные гены KIT, в клетки HEK293 (Invitrogen) с применением набора Trans-Lentiviral ORF Packaging Kit (Thermo Scientific). Через 48 часов после трансфекции образцы надосадочной жидкости, содержащие вирус, собирали и инкубировали в течение еще 48—72 часов с исходными клетками Ва/F3 (DSMZ) в присутствии 10 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Затем

трансдуцированные клетки Ba/F3 отбирали путем исключения IL-3 и пуромицина (0,5—1 мкг/мл, Invitrogen).

[000208] Анализы жизнеспособности

[000209] Линии клеток (например, EX11DEL, EX11DEL/D816H, EX11DEL/T670I и EX11DEL/V654A) высевали в 384-луночные планшеты с применением RPMI 1640 с добавлением 10% FBS при величинах плотности, которые вызывали линейный рост, и инкубировали при 37°C в 5% (об./об.) CO₂. Клетки обрабатывали соединением при восьми значениях концентрации при 4-кратном разбавлении (от 10 мкМ до 0,61 нМ) и через 72 часа оценивали жизнеспособность с применением анализа Cell Titer-Glo (Promega). Данные наносили на график в виде процента жизнеспособности относительно клеток, обработанных средой-носителем. Строили кривые зависимости «доза-ответ», которые применяли для расчета значений IC₅₀.

[000210] **Таблица 2.** с-Kit-активность соединений по настоящему изобретению в анализе с-Kit. ++++ указывает на значение IC₅₀, составляющее менее чем приблизительно 10 нМ, +++ указывает на значение IC₅₀, находящееся в диапазоне от приблизительно 10 нМ до приблизительно 50 нМ, ++ указывает на значение IC₅₀, находящееся в диапазоне от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 нМ, и + указывает на значение IC₅₀, составляющее более чем приблизительно 100 нМ и менее чем приблизительно 10 мкМ.

Таблица 2. Анализ сKit.

Номер соединения	BAF3 KIT	BAF3 KIT	BAF3 KIT	BAF3 KIT
	EX11 DEL	EX11 DEL/D816H	EX11 DEL/T670I	EX11 DEL/V654A
1a	++++	+++	+++	+++
1b	++++	+++	+++	+++
2a	++++	++++	++++	++++
2b	++++	++++	++++	++++
3	++++	+++	+++	+++
4	++++	+++	+++	+++
5a	++++	+++	++	+++

Пример 3. Фармакокинетические исследования *in vivo* соединения (1a)

[000211] После исследований *in vivo* введение соединений по настоящему изобретению может обеспечивать неожиданно улучшенные фармакокинетические эффекты, в том числе по сравнению с другими аминотиазольными ингибиторами c-Kit.

[000212] После исследований *in vivo* введение соединений по настоящему изобретению может обеспечивать неожиданно улучшенные фармакокинетические эффекты, в том числе по сравнению с другими аминотиазольными ингибиторами c-Kit.

[000213] Например, изучили фармакокинетику соединения (1a). В исследованиях фармакокинетики для однократной дозы с участием крыс у этого вида наблюдали высокий показатель клиренса (Cl) и объема распределения (V_d). Кроме того, крысам перорально вводили две отличные дозы (10 мг/кг и 30 мг/кг), средняя наблюдаемая концентрация в плазме крови (C_{av}) превышала целевое воздействие, необходимое для достижения требуемой противоопухолевой эффективности при применении последней дозы. После повторного введения доз в течение 10 дней увеличение значения AUC (площадь под кривой) получили для соединения (1a) при любой дозе (см. **фиг. 1**).

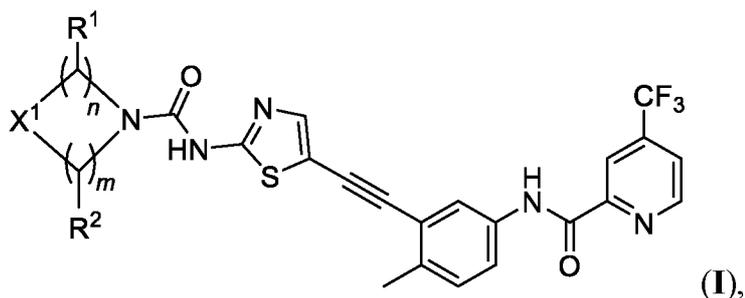
[000214] Фармакокинетические исследования соединения (1a) с участием приматов, отличных от человека, также проводили на самцах (**фиг. 2A**) и самках (**фиг. 2B**) обезьян посредством перорального введения в двух отличных дозах (2 мг/кг и 4 мг/кг). Как показано на этих фигурах, формы кривых и значения AUC при любой дозе были сходными как в день 1, так и в день 10 исследования, что указывает на отсутствие существенной потери воздействия после повторного введения доз.

Эквиваленты

[000215] Специалистам в данной области техники будет понятно или они способны определить с применением лишь обычных экспериментов наличие многочисленных эквивалентов конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой согласно формуле (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

n и m независимо равняются 1, 2 или 3;

X^1 представляет собой O, NR^3 , CR^xR^3 или CHR^3 ;

каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой H или X^2 ;

X^2 представляет собой OH, $O(C_1-C_6\text{алкил})$, NH_2 , NHR^4 или NR^4R^5 ;

R^4 и R^5 независимо представляют собой $C_1-C_6\text{алкил}$, или R^4 и R^5 , если оба присутствуют, объединены с образованием 4-6-членного гетероциклила;

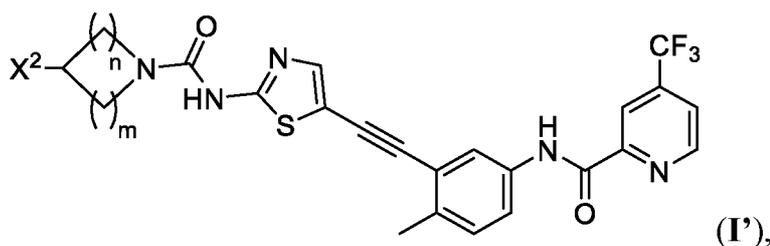
R^x представляет собой $C_1-C_6\text{алкил}$, и

при этом по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой X^2 .

2. Соединение по п. 1, где X^1 представляет собой O, NR^3 или CHR^3 .

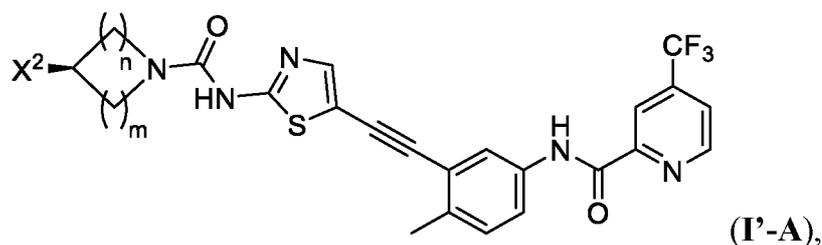
3. Соединение по п. 1, где X^1 представляет собой CR^xR^3 , и R^x представляет собой Me.

4. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой согласно формуле (I'):



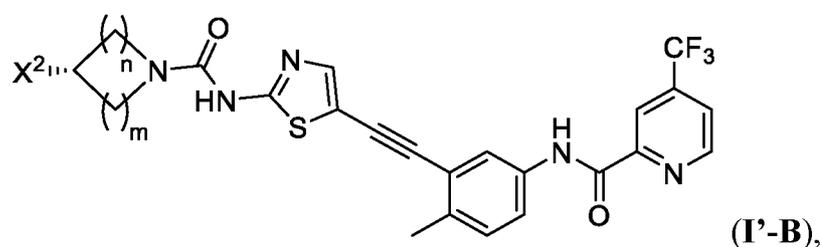
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

5. Соединение по п. 4, характеризующееся структурой согласно формуле (I'-A):



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

6. Соединение по п. 4, характеризующееся структурой согласно формуле (I'-B):

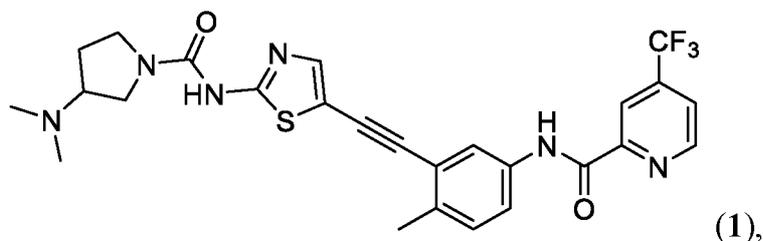


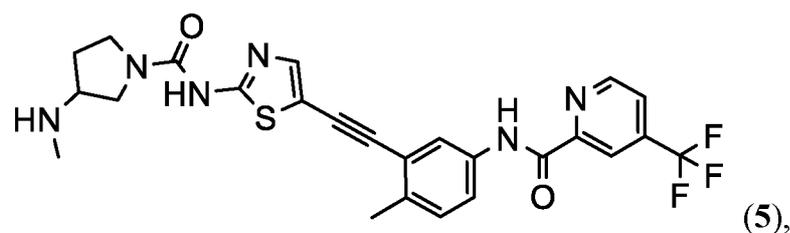
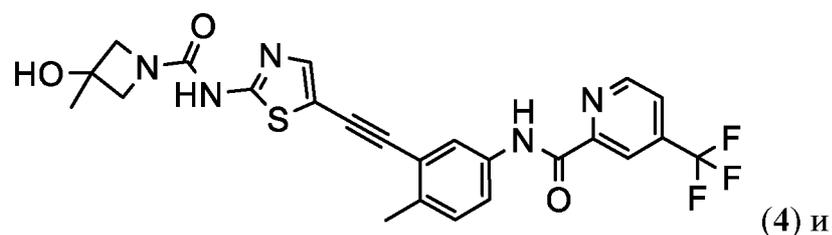
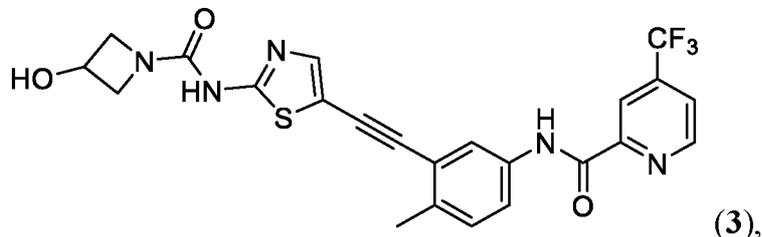
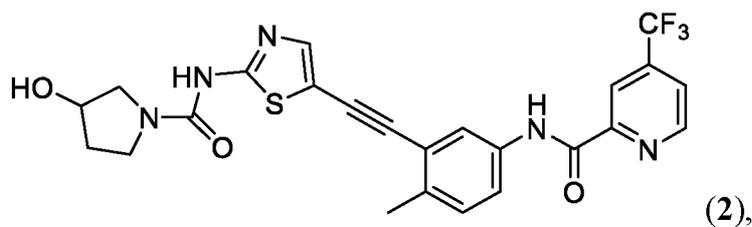
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

7. Соединение по любому из пп. 1—6, где X² представляет собой OH, NH₂, NHCH₃ или N(CH₃)₂.

8. Соединение по любому из пп. 1—7, где X² представляет собой NH₂, NHCH₃ или N(CH₃)₂.

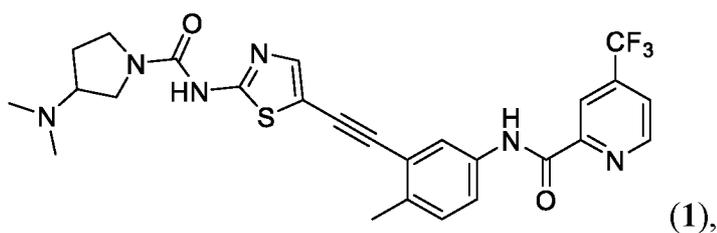
9. Соединение, характеризующееся структурой, выбранной из группы, состоящей из





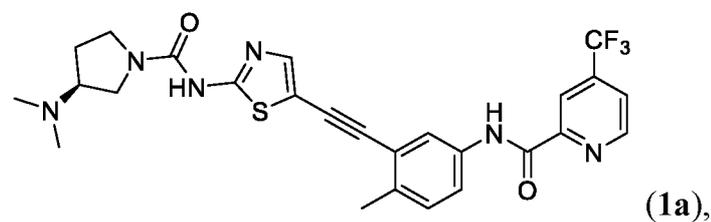
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

10. Соединение по п. 9, характеризующееся следующей структурой:



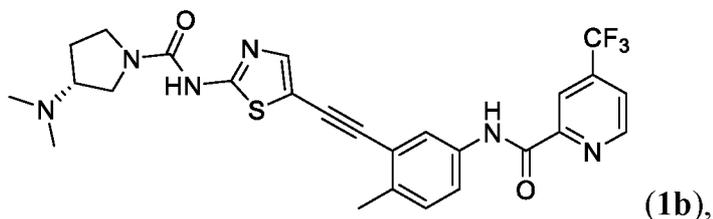
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

11. Соединение по п. 10, характеризующееся следующей структурой:



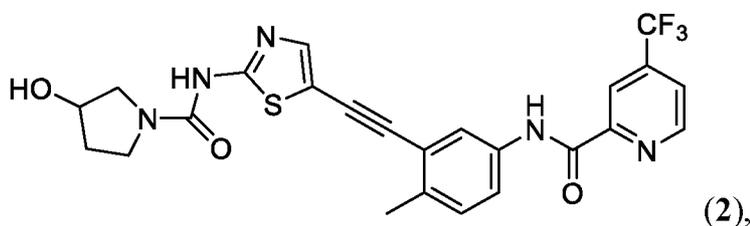
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

12. Соединение по п. 10, характеризующееся следующей структурой:



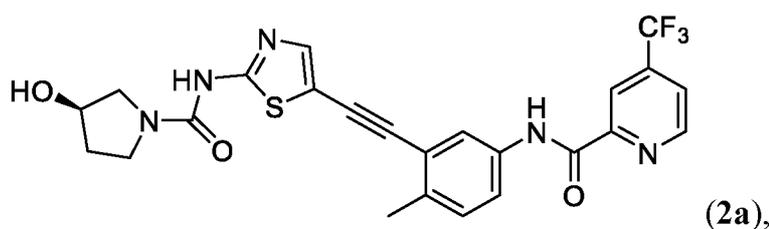
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

13. Соединение по п. 9, характеризующееся следующей структурой:



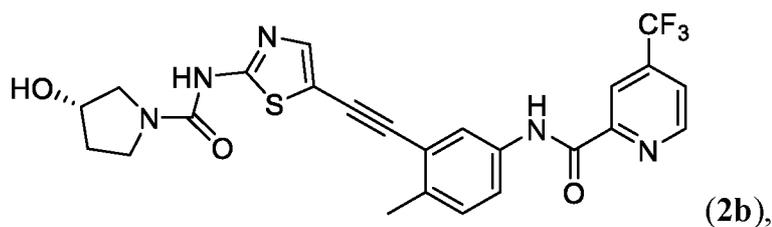
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

14. Соединение по п. 13, характеризующееся следующей структурой:



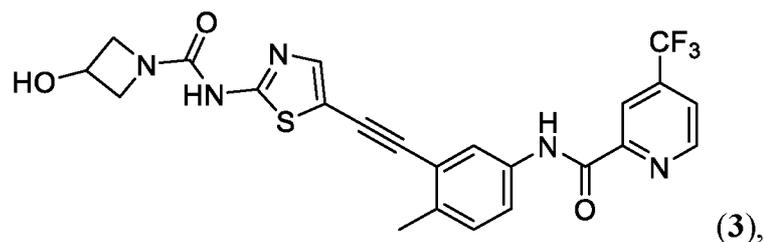
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

15. Соединение по п. 13, характеризующееся следующей структурой:



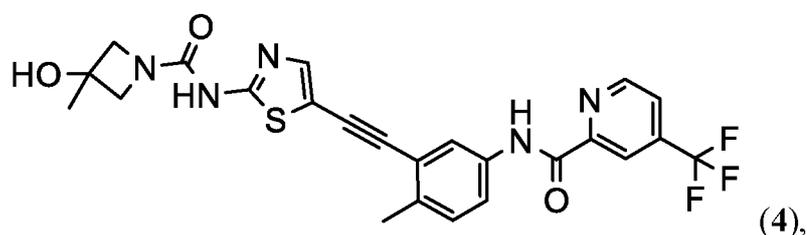
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

16. Соединение по п. 9, характеризующееся следующей структурой:



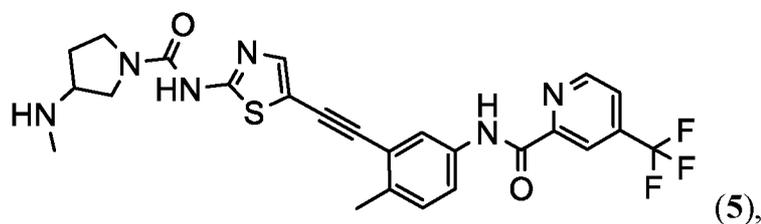
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

17. Соединение по п. 9, характеризующееся следующей структурой:



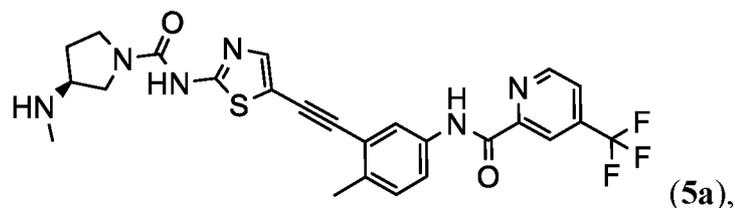
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

18. Соединение по п. 9, характеризующееся следующей структурой:



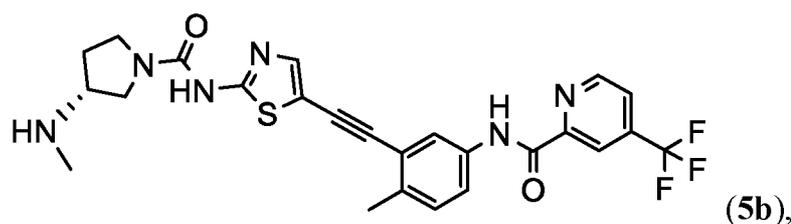
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

19. Соединение по п. 18, характеризующееся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

20. Соединение по п. 18, характеризующееся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе или его таутомер.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1—20 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

22. Способ лечения опосредованного c-Kit заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1—20 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

23. Способ по п. 22, где опосредованное c-Kit заболевание или нарушение выбрано из клеточно-пролиферативного нарушения, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

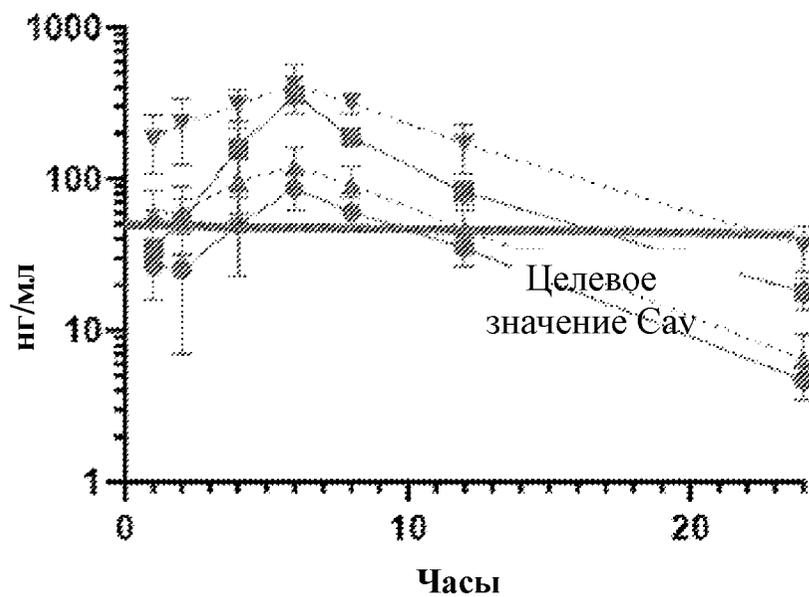
24. Способ по п. 23, где указанное клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак.

25. Способ по п. 24, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, тучноклеточной опухоли, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женского полового тракта, саркомы нейроэктодермального происхождения и новообразования из шванновских клеток, ассоциированного с нейрофиброматозом.

26. Способ по п. 24, где указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, злокачественных видов меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

27. Способ по п. 22, где указанное опосредованное с-Kit заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.
28. Способ по п. 22, где указанное опосредованное с-Kit заболевание или нарушение представляет собой астму.
29. Способ по п. 22, где указанное опосредованное с-Kit заболевание или нарушение представляет собой аллергическую реакцию.
30. Способ по п. 22, где указанное опосредованное с-Kit заболевание или нарушение представляет собой воспалительный артрит.
31. Способ по п. 22, где указанное опосредованное с-Kit заболевание или нарушение представляет собой мастоцитоз.
32. Способ модулирования с-Kit, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1—20.
33. Способ ингибирования с-Kit, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1—20.
34. Способ лечения или предупреждения заболевания, в которое вовлечен с-Kit, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1—20.

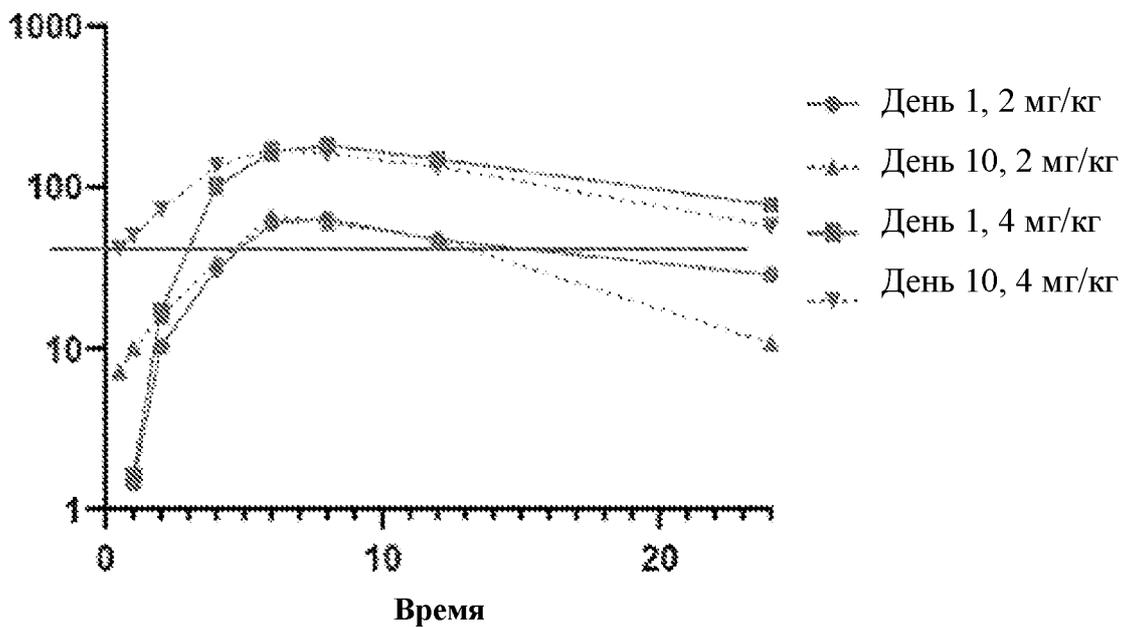
PK у крыс, пероральное введение, день 10 (соединение (1a))



	Значение C_{ave} в сравнении с целевым значением
День 1, 10 мг/кг	0,5
День 10, 10 мг/кг	0,8
День 1, 30 мг/кг	1,7
День 10, 30 мг/кг	3,0

Фиг. 1

Фиг. 2А



Фиг. 2В

